

N° D'ORDRE
267.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Louis PEYRON

1^{re} THÈSE. — LES GROUPEMENTS (AZOTE-SOUFRE-AZOTE) ET (SOUFRE-
AZOTE-SOUFRE) EN CHIMIE ORGANIQUE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

soutenues le 17 juin 1949 devant la Commission d'examen

M^{me} RAMART-LUCAS... *Président*

MM. GAULT }
AUBEL } *Examineurs*

1949

N° D'ORDRE
267.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Louis PEYRON

1^{re} THÈSE. — LES GROUPEMENTS (AZOTE-SOUFRE-AZOTE) ET (SOUFRE-AZOTE-SOUFRE) EN CHIMIE ORGANIQUE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

soutenues le 17 juin 1949 devant la Commission d'examen

M^{me} RAMART-LUCAS.. *Président*

MM. GAULT }
AUBEL } *Examineurs*

Faculté des Sciences de l'Université de Paris

Doyen M. A. CHATELET.

PROFESSEURS

L. BLARINGHEM	T Botanique.	CHAUDRON	T Chimie appliquée.
G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	WYART	Minéralogie.
A. DENJOY	T Théorie des Fonctions et topologie.	TEISSIER	T Zoologie.
L. LUTAUD	T Géographie physique et géologie dynamique.	MANGENOT	T Biologie végétale.
E. DARMOIS	T Enseignement de Physique.	P. AUGER	T Physique quantique et relativité.
Robert LÉVY	T Physiologie comparée.	MONNIER	Physiologie générale.
Henri VILLAT	T Mécanique des fluides et applications.	PIVETEAU	T Géologie.
Ch. JACOB	T Géologie.	ROCARD	T Physique.
P. PASCAL	T Chimie générale.	H. CARTAN	Calcul différentiel.
M. FRÉCHET	T Calcul des probabilités et Physique mathématique.	SCHAEFFER	T Physiologie des fonctions.
Mme Ramart-Lucas.	T Chimie organique.	LAFFITTE	Chimie (P. C. B.).
FOCH	T Mécanique physique et expérimentale.	FAVART	Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
PAUTHENIER	T Electro-technique générale.	COULOMB	T Physique du globe.
DE BROGLIE	T Théories physiques.	Mlle COUSIN	T Biologie animale (P. C. B.).
JOB	T Chimie générale	CHRÉTIEN	Chimie (P. C. B.).
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.	DRACH	Zoologie.
COMBES	T Physiologie végétale.	KASTLER	Physique.
GARNIER	T Géométrie supérieure.	CHATELET	T Arithmétique et théorie des nombres.
PÉRÈS	T Mécanique rationnelle.	EPHRUSSI	T Génétique.
HACKSPILL	T Chimie minérale.	WURMSER	T Biologie physico-chimique.
LAUGIER	T Physiologie générale.	BAUER	T Chimie-Physique.
TOUSSAINT	T Technique Aéronautique.	RIVIÈRE	Géologie (P. C. B.).
M. CURIE	T Physique (P. C. B.).	GAUTHERET	Biologie végétale (P. C. B.).
G. RIBAUD	T Hautes températures.	LUCAS	Physique.
CHAZY	T Mécanique analytique et mécanique céleste.	MAX MORAND	Physique.
CROZE	T Physique théorique et physique céleste.	ARNULF	Optique appliquée.
DUPONT	T Théories chimiques.	A. THOMAS	Evolution des êtres organisés.
VALIRON	T Calcul différentiel et Calcul intégral.	SOLEILLET	Physique.
BARRABÉ	T Géologie structurale et géologie appliquée.	FORTIER	Mécanique expérimentale des fluides.
VAVON	T Analyse et mesures chimiques.	DANJON	T Astronomie.
G. DARMOIS	T Mathématiques générales.	FROMAGEOT	Chimie biologique.
J. BOURCART	Géographie physique et Géologie dynamique.	LAPORTE	Physique générale et Radioactivité.
AUBEL	T Chimie biologique.	JANET	Mathématiques générales.
Mme Joliot-Curie...	T Physique générale et Radioactivité.	PETIT	T Biologie maritime.
PLANTEFOL	T Botanique.	QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique.
CABANNES	T Recherches physiques.	GALLIEN	Biologie animale (P. C. B.).
GRASSÉ	T Evolution des êtres organisés.	EICHORN	Biologie végétale (P. C. B.).
PREVOST	T Chimie organique.	DE CUGNAC	Biologie végétale (P. C. B.).
BOULIGAND	T Application de l'analyse à la Géométrie.	LAVAL	Physique (P. C. B.).
		Mlle CAUCHOIS	Chimie-Physique.
		THELLIER	Physique du Globe.
		AUDUBERT	Electrochimie.
		L'HÉRITIER	Génétique.
		GRIVET	T Radioélectricité.
		PONCIN	Mécanique des fluides.
		THIRY	T Mécanique appliquée.
		DUBREIL	Mathématiques générales.
		QUELET	Chimie (P. C. B.).
		JUNG	Géologie.

Secrétaire CH. MONIER.



A MES PARENTS

*En témoignage de profonde re-
connaissance.*

A MA FEMME

A Madame RAMART-LUCAS
Professeur à la Faculté des Sciences

A Monsieur GAULT
Professeur Honoraire à la Faculté des Sciences

A Monsieur AUBEL
Professeur à la Faculté des Sciences

A Monsieur J. TREFOUEL
Membre de l'Institut
Directeur de l'Institut Pasteur

A Madame Th. TREFOUEL
Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

Ce travail de doctorat a été exécuté au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris, où j'ai pu le poursuivre grâce à une bourse du Centre National de la Recherche Scientifique que l'on me permettra de remercier ici bien vivement.

C'est avec un sentiment de profonde reconnaissance que je remercie M. J. TRÉFOUEL qui m'accepta dans son laboratoire, où il ne me ménagea ni ses judicieux conseils, ni ses précieux encouragements.

Je veux exprimer une gratitude particulière à Mme Th. TRÉFOUEL pour la bonne grâce inépuisable avec laquelle elle n'a cessé de me guider dans mes recherches et pour l'affectueux intérêt qu'elle a bien voulu porter à mon travail. C'est aussi à elle, et je l'en remercie spécialement, que je dois d'avoir connu Mlle LAPLAINE, devenue depuis ma femme, qui m'a assisté dans la préparation de cette thèse.

Tous mes remerciements vont également : aux Membres du Laboratoire de Chimie Thérapeutique qui ont bien voulu, d'une façon si cordiale et si sympathique, m'apporter leurs conseils et leur aide; et à : Mlle MOUSSET, MM. D^r JACOB, MONTEZIN; BOYER (Physiologie, bactériologie); Mlles HAMON, DEPIN, M. BAGILET (Microanalyses).

Je dois encore citer : MM. DAUDEL, RUMPF, Mme GUILMART, MM. LUZZATI, LENORMANT, qui ont bien voulu soit me conseiller, soit même réaliser certaines études de structure.

Je remercie enfin Mme LEMAIRE qui, avec une patience inlassable, dactylographia le manuscrit de cette thèse.

FACULTÉ DES SCIENCES

Nom du Candidat :

Peyron

Prénoms :

Louis

Date de la soutenance :

17 Juin 1949

Numéro d'ordre :

267

1

PEYRON (Louis). — Les groupements (azote-soufre-azote) et (soufre-azote-soufre) en Chimie organique. — *Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1949, in-8°, 72 pages.*

Th. Ing. Doc. Paris, 1949. N° 267.

2

PEYRON (Louis). — Les groupements (azote-soufre-azote) et (soufre-azote-soufre) en Chimie organique. — *Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1949, in-8°, 72 pages.*

Th. Ing. Doc. Paris, 1949. N° 267.

3

PEYRON (Louis). — Les groupements (azote-soufre-azote) et (soufre-azote-soufre) en Chimie organique. — *Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1949, in-8°, 72 pages.*

Th. Ing. Doc. Paris, 1949. N° 267.

4

PEYRON (Louis). — Les groupements (azote-soufre-azote) et (soufre-azote-soufre) en Chimie organique. — *Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1949, in-8°, 72 pages.*

Th. Ing. Doc. Paris, 1949. N° 267.

INTRODUCTION

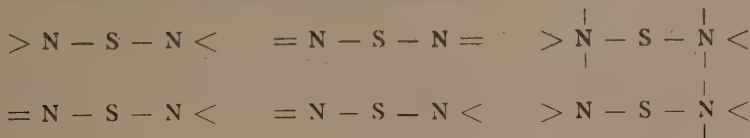
J'ai été amené à envisager les composés renfermant le groupe (soufre-azote), à la suite de recherches de réactions colorées du soufre élémentaire libre, ce dernier réagissant avec les amines (73-74).

La bibliographie des dérivés renfermant dans leur molécule le groupe (soufre-azote) constitue un ensemble important. Par contre, les groupes (azote-soufre-azote) et (soufre-azote-soufre), acyliques et cycliques, sont peu connus ou même inconnus, et il m'a semblé que leur étude pourrait constituer un thème de recherches intéressant, bien que très vaste.

Je me suis efforcé de synthétiser un représentant simple de chacune des séries composant cet ensemble, pour en étudier l'activité biologique. Au cas où l'un d'entre eux se révélerait biologiquement intéressant, j'entreprendrai l'étude systématique de la série à laquelle il appartient.

Mon travail a été divisé en trois parties : deux parties chimiques et une partie pharmacologique.

1) Dans un premier chapitre, j'étudie certaines molécules contenant le groupe (azote-soufre-azote). La diversité de valence de l'atome d'azote permet de prévoir plusieurs modes de liaisons de cet atome avec le soufre, qui lui reste divalent, et rend théoriquement possible en séries acylique et cyclique l'existence d'un certain nombre de groupements fonctionnels :



Au type $> \text{N} - \text{S} - \text{N} <$ appartiennent en série acyclique quelques représentants (4) appelés $\text{N} - \text{N}' - \text{thio-amines}$, ou amino-sulfures (13 - 16 - 54 - 69 - 83). $\text{RR}'\text{N} - \text{S} - \text{NRR}'$.

On peut les considérer comme des diamides de l'acide sulfoxylique non isolé $\text{S}(\text{OH})_2$, d'où une dénomination plus rationnelle : $\text{N} - \text{N}' - \text{sulfoxylamides}$.

Dans la série cyclique correspondante, aucun dérivé n'a été

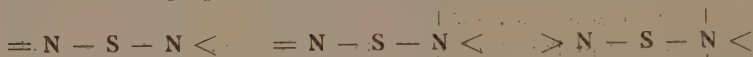
signalé. J'appellerai les cycles pentagonaux $\begin{array}{c} \text{---N---} \\ | \\ \text{---N---} \end{array} > \text{S}$ thiodiazolidines — 2 — 1 — 3 (76).

Dans le groupe $= \text{N} - \text{S} - \text{N} =$, la littérature ne mentionne pas l'existence de dérivés acycliques $\text{RR}'\text{C} = \text{N} - \text{S} - \text{N} = \text{CRR}'$ que l'on pourrait considérer comme des sulfoxyimides. Par analogie avec la nomenclature actuelle, je les appellerai thio-diimides.

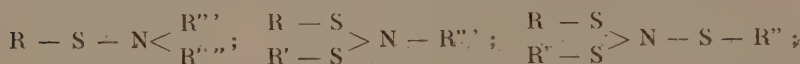
Quelques représentants cycliques à noyaux pentagonaux sont connus $\begin{array}{c} \text{---N---} \\ | \\ \text{---N---} \end{array} > \text{S}$: anciennement appelés piazthiols, on les nomme aujourd'hui ()-thiodiazols — 2 — 1 — 3 (40-59-61-41-42).

Le groupe $> \text{N} - \text{S} - \text{N} <$ n'a pas encore de représentant. Les dérivés acycliques seraient de véritables sulfures.

Aucune recherche n'avait encore été entreprise en vue de synthétiser des corps possédant les groupements :



2) Dans un deuxième chapitre, j'envisage le groupe (soufre-azote-soufre) et étudie en premier lieu les composés des types :



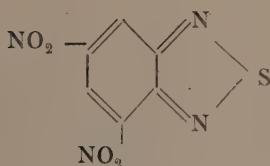
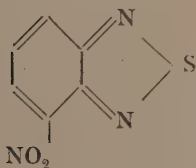
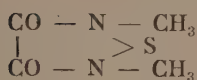
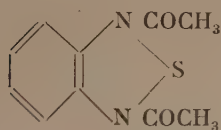
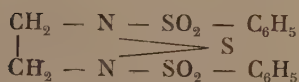
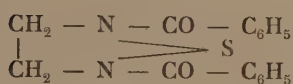
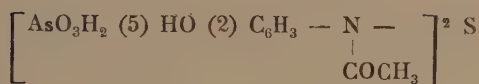
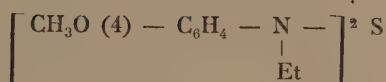
que l'on peut considérer comme des amides d'acides sulféniques $\text{R} - \text{S} - \text{OH}$. Ils ont été respectivement appelés (77), par analogie avec les amides d'acides carboniques $\text{R} - \text{COOH}$, sulfénamides primaires, secondaires, tertiaires.

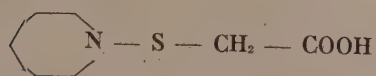
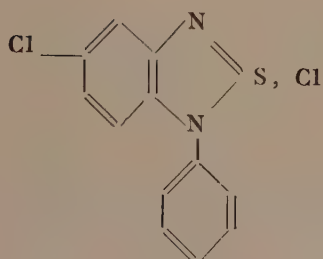
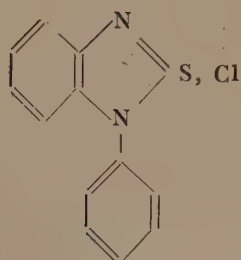
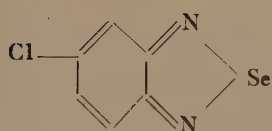
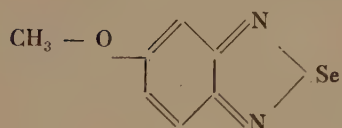
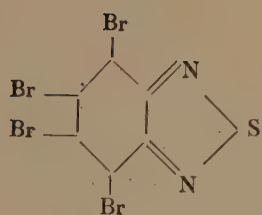
De nombreux sulfénamides primaires sont connus (vulcanisants), par contre, peu de sulfénamides secondaires et tertiaires sont signalés.

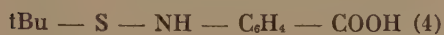
En second lieu, j'envisage les hétérocycles (non encore signalés dans la littérature), renfermant le groupe (soufre-azote-soufre) intranucléaire $\begin{array}{c} \text{---S---} \\ | \\ \text{---S---} \end{array} > \text{N} - \text{R}$. Plusieurs isostères arséniés et séléniés sont connus.

3) La recherche des activités biologiques (physiologique et bactériologique) fait l'objet d'un troisième chapitre (75).

Liste des Corps nouveaux préparés







CHAPITRE PREMIER

Composés renfermant le groupe (azote-soufre-azote)

Les recherches effectuées sur ce groupe ont eu pour buts :

1) Dans la série de composés renfermant le groupement
 $> \text{N} - \text{S} - \text{N} <$:

a) de mettre au point deux nouvelles méthodes de synthèse des thioamines, basées sur les réactions entre amines et sulfure de thiocyanogène et halogénoamines et sulfures alcalins;

b) de préparer des thiodiazolidines — 2 — 1 — 3, dont le noyau fondamental était inconnu, à partir des $\text{N} - \text{N}' -$ dihalogéno-diamides et du sulfure de sodium.

2) Dans la série de composés renfermant le groupement
 $= \text{N} - \text{S} - \text{N} =$:

a) de tenter la synthèse de thio-di-imines à partir d'oximes et d'acide sulfhydrique ou d'halogéno-imines et de sulfures métalliques;

b) d'éclaircir, par emploi de méthodes modernes, la structure du noyau thiodiazol — 2 — 1 — 3, en particulier lorsqu'il est accolé à un noyau benzénique;

c) de préparer des hétérocycles hexa et heptagonaux renfermant le groupement $= \text{N} - \text{S} - \text{N} =$ intranucléaire par la méthode utilisée pour le noyau pentagonal correspondant.

3) Dans la série de composés renfermant le groupement
 $\begin{array}{c} | \\ > \text{N} - \text{S} - \text{N} < \\ | \end{array}$:

— de signaler les premiers représentants acycliques et hétérocycliques à partir d'halogénures d'ammonium quaternaire et de sulfure alcalin.

4) Dans la série de composés renfermant le groupement
 $> \text{N} - \text{S} - \text{N} =$:

— de préparer des hétérocycles pentagonaux possédant un tel groupement intranucléaire.

I. — COMPOSES DE FORMULES GENERALES



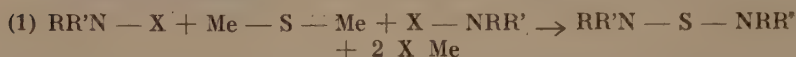
1) METHODES DE SYNTHESE

J'ai envisagé et mis au point deux nouvelles méthodes de synthèse de ce type de composés :

- a) à partir des halogénoamines et d'un sulfure métallique,
- b) à partir des amines et du sulfure de thiocyanogène.

a) Halogéno-amines et sulfures métalliques.

Le schéma réactionnel est le suivant :



Me étant un métal monovalent.

Les halogénoamines se préparent par action de la plupart des agents d'halogénéation connus (acides hypohalogénaux et composés susceptibles de les engendrer) sur les amines ou leurs dérivés (amides, carbamates, sulfonamides). Alors que la plupart des halogénoamines $\text{RR}'\text{N} - \text{X}$ sont très peu stables, les halogénoamides le sont plus.

J'ai utilisé les halogènes, de préférence aux autres agents, en employant l'un ou l'autre des deux modes opératoires suivants :

1) On dissout 0,1 mol. d'amine ou d'amide dans 300 cm³ de chloroforme, puis on traite trois fois de suite à froid en agitant vigoureusement par 300 cm³ d'une solution d'hypochlorite de sodium 0,2N environ, additionnée de 50 g. de bicarbonate de potassium. La couche chloroformique est décantée, lavée deux fois avec 100 cm³ d'eau glacée, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre.

2) On traite 0,1 mol. d'amine dissoute dans 200 cm³ de chloroforme par une solution d'acide hypobromeux préparée comme suit : on dissout en agitant 0,4 at. de brome dans une solution refroidie à — 5° de 0,2 mol. de carbonate de sodium sec dans 300 cm³ d'eau. On ajoute ensuite 6 g. de carbonate de potasse. La couche chloroformique décantée est lavée deux fois avec 100 cm³ d'eau froide. On sèche ensuite sur sulfate de sodium anhydre.

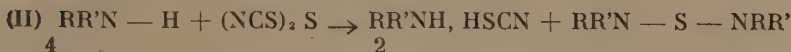
La connaissance des solubilités et des chaleurs de formation des sulfures et halogénures métalliques usuels m'a poussé à l'emploi de sulfures alcalins, sulfure de sodium cristallisé en particulier. Le mode opératoire suivant a été utilisé aussi bien en série acyclique que cyclique.

La solution chloroformique d'halogénoamine préparée précé-

demment à partir de 0,1 mol. d'amine est agitée vivement avec 100 cm³ d'une solution aqueuse de 0,6 ml. de sulfure de sodium cristallisé, durant une heure. On décante, lave la solution chloroformique trois fois avec 150 cm³ d'eau. Puis sèche sur sulfate de sodium anhydre. On évapore le chloroforme presque complètement sous vide à basse température (inférieure à 40°). On termine l'isolement en traitant le résidu d'évaporation par de l'éther de pétrole.

b) Amines et dithiocyanosulfure.

La réaction théorique est la suivante :



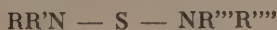
Le dithiocyanosulfure signalé par Lecher en 1922 (51) préparé aisément par passage d'acide sulfhydrique sec dans une solution étherée, glacée, de sulfocyanogène (66) doit être utilisé rapidement. La basicité de l'amine utilisable dans la réaction m'a semblé dans des essais préliminaires jouer un rôle important. Qu'elle facilite le départ d'acide thiocyanhydrique sous forme de sulfocyanure de l'amine correspondante, ou qu'elle accroisse l'affinité de cette amine pour le dithiocyanosulfure, on ne peut que constater sa grande influence. Seules, les amines fortes réagissent, c'est-à-dire, d'après les déterminations de pK réalisées par Hall, Sprinkle (36), les amines aliphatiques ou hétérocycliques convenablement substituées (pK 7,5).

Le mode opératoire suivant a été utilisé :

Le sulfure de sulfocyanogène, préparé à partir de 0,04 at. de brome et 0,044 ml. de sulfocyanure de plomb, est ajouté peu à peu en agitant, à une solution étherée froide de l'amine. On essore le précipité, le lave avec un peu d'éther anhydre. Le filtrat et les extraits étherés réunis sont lavés deux fois avec 100 cm³ d'eau, puis séchés sur sulfate de sodium. L'éther est chassé sous vide à basse température. Le résidu est recristallisé.

Parce que les sulfures ont une plus grande chaleur de formation et une plus faible solubilité que les sulfocyanures métalliques correspondants, il semble difficile d'utiliser la réaction entre thiocyanamines et sulfures métalliques. Deux essais ont été réalisés sans succès avec le sulfure mercurique, le monosulfure de sodium et la thiocyanopipéridine.

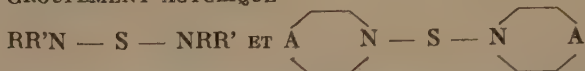
La synthèse de dérivés acycliques dissymétriquement substitués :



doit passer par le stade intermédiaire $RR'N - SH$, dont aucun représentant n'a encore été signalé, bien qu'on ait invoqué plusieurs fois leur existence transitoire dans certaines réactions. Je n'ai pas cherché à obtenir de tels composés.

2) RESULTATS EXPERIMENTAUX

A) GROUPEMENT ACYCLIQUE

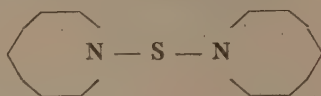


Connaissant la volatilité et l'odeur nauséabonde des thioamines aliphatiques (donc peu utilisables en thérapeutique), je me suis directement orienté, en vue d'obtenir de tels groupements, symétriquement substitués :

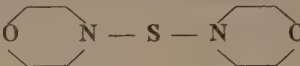
— vers des amines, halogénoamines, thiocynoamines, à poids moléculaires plus élevés.

a) Méthode utilisant les halogénoamines.

En utilisant le mode opératoire décrit page 16, j'ai obtenu les résultats suivants (méthode à l'acide hypobromeux) :

1. Avec la pipéridine :  F. 74°. Rendement faible (60).

2. Avec la morpholine : Plaques blanches qui, après recristallisation dans l'alcool éthylique, fondent à 112°. Rendement 30 %.

Dosage N % tr. 12,38. Calculé pour  (16) N % 12,50.

3. Avec la diéthanolamine : Très faible résidu dans le chloroforme.

4. Dibenzylamine : Le produit réactionnel obtenu après traitement à froid de la dibenzylamine par l'acide hypobromeux, puis par le monosulfure de sodium, est uniquement constitué d'aldéhyde benzoïque et de benzylamine, ce qui confirme les résultats obtenus par Lampricht (49) avec le chlore ou le brome aqueux.

5. *p*-méthoxy N — éthylniline (22) : La recristallisation du produit réactionnel dans le chloroforme et l'éther de pétrole conduit à des cristaux bruns. F. 137°. Dosage N % 8,77. Calculé pour : $\text{CH}_3\text{O} (4) - \text{C}_6\text{H}_4 - \underset{\text{Et}}{\text{N}} - \text{S} - \underset{\text{Et}}{\text{N}} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3 (4)$ N % 8,97

6. Diphénylamine : On retrouve après la réaction la matière première.

b) Méthode utilisant les halogénoamides.

J'ai tenté d'utiliser quelques amides sans aucun résultat positif.

1. Acétamide : Le bromoacétamide préparé selon Behrend (8).

mis à réagir avec du monosulfure de sodium ne permet d'isoler que du soufre.

2. *Benzanilide* : L'halogénoamine préparée par la méthode à l'hypochlorite décrite page 16 ne donne, par réaction avec le monosulfure de sodium, que du soufre et une faible quantité de résine brune.

3. *Succinimide* : 0,010 mol. de N — bromosuccinimide préparée selon Ziegler (104) et 0,015 mol. de sulfure de sodium dans l'eau réagissent vivement en quelques minutes. Du soufre est mis en liberté avec un rendement presque quantitatif.

Avec l'acide oxy (4) — acétylamino — (3) — phényl-arsinique : la solution d'acide hypobromeux est versée lentement dans une suspension aqueuse glacée de stovarsol (RP). L'addition du sulfure de sodium conduit à une solution jaune que l'on acidifie légèrement (acide chlorhydrique). Le précipité jaune formé est essoré et séché.

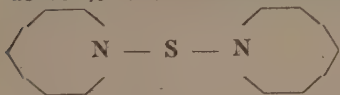
F° : brunissement à 235°-240° déc.	Dosages	{	calculé 4,83 trouvé 4,75	S %	{	calculé 5,52 trouvé 5,62
	N %					

c) *Méthode utilisant les thiocyanamines.*

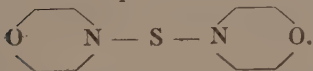
La thiocyanopipéridine est préparée par action de 0,03 ml. de thiocyanogène (66) sur la pipéridine (0,06 ml.) dans l'éther anhydre. On filtre, puis lave à l'eau glacée et sèche sur sulfate de sodium. Agitée trois heures avec une suspension étherée de sulfure mercurique, cette thiocyanamine ne réagit pas. Il en est de même avec une solution aqueuse de sulfure de sodium.

d) *Méthode utilisant le dithiocyanosulfure.*

1. *Pipéridine* : La méthode décrite conduit avec un rendement de 60 % à la thioamine correspondante $F = 74^\circ$.



2. *Morpholine* : Le rendement en thioamine est de 35 %. $F. 112^\circ$.



3. *N — éthyl — N'-diéthyl-éthylène-diamine* (préparée à partir du diéthylaminochloroéthane et de l'éthylamine dans le benzène en chauffant à 140° pendant 4 heures) : E. $165-170^\circ$. Je n'ai pu recueillir qu'une huile jaune à odeur d'amine E $165-170^\circ$: c'est la matière première.

4. — *N — éthyl-éthanolamine* (48) : L'huile jaune obtenue est la matière première E. 168° .

5. *Diéthanolamine* : De l'éther, on n'isole qu'un très faible résidu, plaques blanches fondant à 45-50°.

Par contre, de la couche huileuse, formée dans la réaction, et entièrement soluble dans l'eau, on libère par neutralisation avec une solution de soude la diéthanolamine de départ (sulfocyanure de la base).

6. *Dibenzylamine* : Le sulfure se dissout immédiatement dans la solution étherée d'amine, en donnant une couche étherée jaune claire et une couche inférieure visqueuse, orangée, qui, après lavage à l'eau et à l'alcool, laisse déposer des cristaux blancs. Dosage d'azote N % tr. : 14,38.

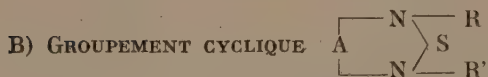
N % cal.	monobenzylamine thiocyanate	17,95
	dibenzylamine thiocyanate	10,95

La couche étherée, après lavage à l'eau, séchage et évaporation, donne une huile à odeur de benzaldéhyde E₁₀65.

On distille E₁₀62 — 63°.

L'oxydation de la benzylamine a donc été partiellement réalisée, avec formation de benzaldéhyde et de sulfocyanure de benzylamine (on retrouve aussi du sulfocyanure de la base de départ).

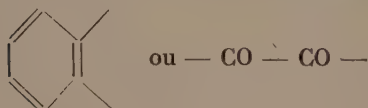
7. *4-nitroaniline* : Il n'y a pas de réaction sensible dans l'éther; on récupère la nitroaniline.



La nature de l'enchaînement — A — nous permet de prévoir des cycles à 4 — 5 — 6 atomes renfermant trois hétéroatomes ou plus.

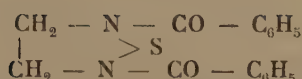
Dans un premier temps, j'ai utilisé des éthylène-diamines pour mettre la réaction de cyclisation au point (pentacycles).

J'ai envisagé ensuite la préparation des composés de la forme R — NH — A — NH — R' dans lesquels A représente :

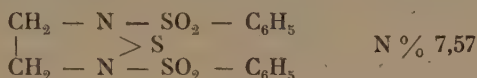


Les substituants des atomes d'azote R et R' sont des radicaux : acylés, sulfonfylés, alkylés, arylés. En premier lieu, j'ai utilisé des diamides et des disulfonamides dont les dihalogénoamides connus et bien cristallisés ont été préparés par la méthode à l'hypochlorite décrite page 16.

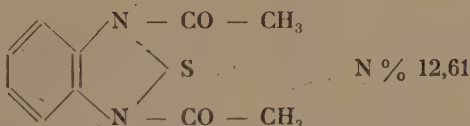
1. *A partir de la N — N'-dibenzoyl-éthylène-diamine (44)*. — Le produit réactionnel est dissout dans du chloroforme, par addition d'éther de pétrole on isole de petits cristaux blancs F. 230°. Dosage : N % trouvé 9,35, N % calc. 9,39.



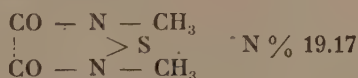
2. A partir de la N — N'-dibenzène-sulfonyl-éthylène-diamine (17). — Recristallisation comme ci-dessus. Petits cristaux blancs F. 163 — 164°. Dosage N % trouvé 7,50. Calculé pour :



3. A partir de la N — N'-diacétyl o-phénylène-diamine (12). — Le résidu d'évaporation du chloroforme est soumis durant quelques minutes à l'action d'un peu d'anhydride acétique bouillant. On essore, refroidit, essore, puis dissout dans un peu de chloroforme bouillant. On filtre et ajoute de l'éther de pétrole jusqu'à cristallisation. On refroidit et filtre : petits cristaux blancs F. 159°. Dosage N % trouvé 12,55. Calculé pour :

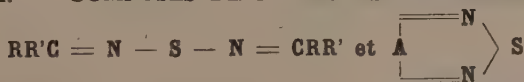


4. A partir de la N — N'-diméthyl-oxamide (100). — En évaporant le chloroforme sous vide, on obtient des cristaux blancs. On lave à l'éther de pétrole. Cristaux blancs F. 170°. Dosage N % trouvé 19,03. Calculé pour :

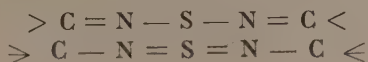


CONCLUSION. — J'ai pu préparer un certain nombre de composés renfermant le groupement $> \text{N} - \text{S} - \text{N} <$ acyclique ou intranucléaire, par deux méthodes nouvelles : l'une partant d'halogénoamines ou amides et du sulfure de sodium, l'autre utilisant les amines et le dithiocyanosulfure. Cette méthode n'a pas été expérimentée pour les hétérocycles.

II. — COMPOSES DE FORMULES GENERALES



Les groupes (azote-soufre-azote) acycliques et cycliques dans lesquels les deux atomes d'azote sont reliés à l'atome voisin par une double liaison, sont susceptibles d'exister sous deux formes isomères :



la dernière attribuant à l'atome de soufre central la tétravalence. Aucun composé renfermant un tel groupement acyclique n'a été signalé. Par contre, un certain nombre d'homologues hétérocycliques ont été décrits, et leur structure pose un problème délicat, que j'ai cherché à éclaircir. M. Luzzati, au Service des Poudres, a bien voulu étudier aux Rayons X l'infrastructure de l'homologue inférieur, le benzo-thiodiazol — 2 — 1 — 3. Le noyau benzénique est entièrement déformé, aucune des liaisons (carbone-carbone) n'est équivalente, certaines ayant subi un raccourcissement particulièrement important.

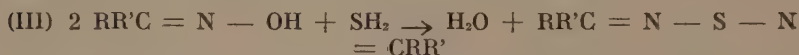
J'ai étudié parallèlement les isostères oxygéné et sélénié.

A) COMPOSES ACYCLIQUES

1. — CORPS POSSÉDANT UN GROUPEMENT $= N - S - N =$ SYMÉTRIQUEMENT SUBSTITUÉ

Différentes méthodes de synthèse peuvent être envisagées. Parmi celles-ci, nous avons choisi celles mettant en jeu une oxime ou un de ses dérivés (halogéno-imines) et l'acide sulfhydrique ou un sulfure.

a) A partir des oximes et de l'acide sulfhydrique.



La littérature ne révèle pas de réaction de ce type. Par contre, D. Chandra Sen a mentionné en 1938 (20) la cyclisation d'une β -dioxime par l'acide sulfhydrique, en présence d'acétate de sodium anhydre, aboutissant à un corps possédant le groupement $> \text{C} = \text{N} - \text{S} - \text{N} = \text{C} <$ cyclique.

En vue de favoriser la réaction, l'eau formée pourra être éliminée par différents moyens suffisamment doux pour éviter la déshydratation des oximes en $> \text{C} = \text{N} - \text{O} - \text{N} = \text{C} <$

Moyens physiques : azéotropie.

Moyens physicochimiques : formation d'hydrates.

La plupart des déshydratants chimiques (anhydrides, oxydes) sont inutilisables à cause de leur réactivité propre ou de celle de l'acide sulfhydrique.

Nous avons orienté nos recherches expérimentales vers une aldoxime et une cétoxime : benzaldoxime (6) et cyclo-hexanone — oxime (3), en utilisant la formation d'azéotrope et d'hydrate comme moyens de déshydratation.

1. *Par azéotropie.* — On fait barboter un courant d'acide sulfhydrique anhydre (passage dans un serpentin plongeant dans un mélange réfrigérant à -20° , puis dans un tube à chlorure de calcium) dans une solution de 0,020 ml. d'oxime dans 80 cm³ de benzène anhydre. L'ébullition est maintenue pendant cinq heures.

L'appareil est conçu de telle façon que le benzène condensé retourne dans le vase à réaction afin de servir à l'entraînement de l'eau formée. On n'a pu recueillir d'eau dans le siphon, et le benzène chassé sous vide à basse température ne laisse comme résidu que l'oxime pure.

2. *Par l'acétate de sodium anhydre.* — On fait barboter un courant d'acide sulfhydrique anhydre dans une solution de 0,020 ml. d'oxime dans 50 cm³ d'alcool éthylique anhydre, saturée d'acétate de sodium fondu anhydre (0,04 ml.) tout en chauffant à léger reflux pendant huit heures.

La solubilité de l'acétate anhydre dans l'alcool est la même que celle du trihydrate.

Dans les deux cas, le précipité formé (2 g.) après séchage fond à 125-126°; c'est l'oxime inaltérée. On chasse l'alcool sous vide. Le résidu lavé plusieurs fois, séché, puis lavé avec deux portions de 10 cm³ de sulfure de carbone, ne renferme encore que la matière première. L'évaporation du sulfure de carbone donne 0 g. 15 de soufre.

Les résultats négatifs de ces quatre séries d'essais nous ont obligés à abandonner cette méthode.

b) A partir des halogéno-imines et des sulfures métalliques.

Le schéma réactionnel suivant :

(IV) $2 \text{RR}'\text{C} = \text{N} - \text{X} + \text{Me}_2\text{S} \rightarrow \text{RR}'\text{C} = \text{N} - \text{S} - \text{N} = \text{CRR}' + 2 \text{MeX}$ dans lequel X est un halogène et Me un métal monovalent, ne paraît pas mentionné dans la littérature.

Parmi les méthodes décrites de préparation des N. halogéno-imines, j'ai utilisé pour obtenir :

— la N — bromo-benzophénone-imine (I) l'action de l'acide hypobromeux sur le chlorhydrate de l'imine correspondante (94), — et la N — chloro-anisald-imine (II) l'action de la monochloramine sur l'anisaldéhyde (38).

1. *Essai d'obtention de $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C} = \text{N} - \text{S} - \text{N} = \text{C} (\text{C}_6\text{H}_5)_2$* en chauffant avec agitation 0,018 mol. de (I) dans 20 cm³ de chloroforme pur avec 0,010 mol. de sulfure de sodium dans 20 cm³ d'eau pendant deux heures à 40-45°. On lave ensuite le chloroforme à l'eau, le sèche. Une partie de l'huile jaune obtenue par évaporation est distillée sous 0,1 mm. Il y a décomposition immédiate. Une autre partie abandonnée à l'air libre quelques jours cristallise. On lave avec de la décaline (10 cm³). Les cristaux insolubles qui restent fondent à 144°. Dosage : N % tr. 2,75, théorie 6,80; Brome : essai très positif à la flamme.

La solution de décaline abandonnée à l'air libre pendant quelques jours conduit aux mêmes cristaux, que l'on lave au sulfure de carbone. On ne constate plus la présence de soufre.

Il y a tout lieu de penser que le thioldi-imide s'est formé, en partie du moins, mais qu'il est peu stable.

2. *Essai d'obtention de* $\text{MeO} - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} = \text{N} - \text{S} - \text{N} = \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{OMe}$. — On chauffe avec agitation 0,028 mol. de (II) et 0,014 ml. de sulfure de sodium dissous dans 20 cm³ d'eau pendant deux heures à 40-45°. On constate, à l'odeur dégagée pendant la réaction, la formation d'anisaldéhyde et d'ammoniaque. Après décantation et lavage à l'eau, on peut séparer deux couches huileuses :

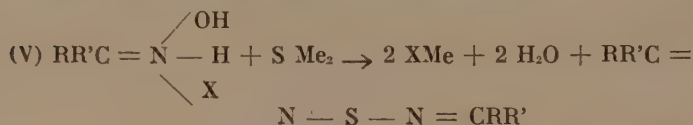
— la couche inférieure qui, par dissolution dans l'alcool à 95 %, conduit à des cristaux fondant à 42° (chlorimine),

— la couche supérieure distille sous 15 mm. à 130-135° (anisaldéhyde).

La même réaction, effectuée avec 0,016 mol. de chlorimine et 0,008 ml. de sulfure de baryum, conduit aussi à la formation d'anisaldéhyde sans qu'il ait été possible d'isoler un thio-di-imide.

c) *A partir des chlorhydrates d'oximes et des sulfures métalliques.*

L'emploi d'acide sulfhydrique préparé au sein même de la réaction a été envisagé selon le schéma suivant :



Les sels d'oximes (chlorhydrates par exemple), intermédiaires dans la préparation des oximes, perdent facilement leur molécule d'acide; ils sont faciles à préparer et en général bien cristallisés. Le chlorhydrate de la benzaldoxime (7), préparé par passage d'acide chlorhydrique gazeux sec dans une solution maintenue à 0° de l'oxime (β) dans l'éther anhydre, est l'isomère fondant à 105°.

0,010 mol. de ce chlorhydrate dissous dans 20 cm³ de décaline pure sont chauffés en tube scellé à 100° pendant douze heures avec 0,005 ml. de sulfure de zinc pur. A l'ouverture du tube, il y a dégagement d'acide sulfhydrique. La résine visqueuse brune qui s'est formée, tombe au fond; elle est peu soluble dans l'eau, mais est entièrement soluble dans l'acide chlorhydrique dilué, avec libération d'acide sulfhydrique (mélange de sulfure et de chlorure de zinc). La décaline, chassée sous grand vide à basse température, laisse comme résidu des aiguilles incolores F. 125°. Dosage N % 11,45, calculé pour la β -benzal-doxime N % 11,57 (F. 128°).

L'acide sulfhydrique en partie libéré par action de l'acide chlorhydrique du chlorhydrate sur le sulfure de zinc, n'a pas réagi sur l'oxime.

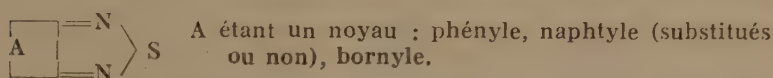
2. — CORPS POSSÉDANT UN GROUPEMENT $= \text{N} - \text{S} - \text{N} =$ DISSYMMÉTRIQUEMENT SUBSTITUÉ

La synthèse des composés de ce type, qui doit passer par le stade intermédiaire $\text{RR}'\text{C} = \text{N} - \text{SH}$ (dont peu de représentants bien définis ont été signalés) ne sera pas envisagée.

B) COMPOSES CYCLIQUES

1. — NOYAUX PENTAGONAUX

Si plusieurs noyaux hétérocycliques renfermant le groupement ($\equiv \text{N} - \text{S} - \text{N} \equiv$) sont prévisibles (par exemple à cinq ou six atomes nucléaires), seuls les noyaux pentagonaux ont été décrits dans la littérature :



Parmi les isostères sélénien et oxygéné, la littérature nous révèle l'existence d'un nombre important de types suivants :

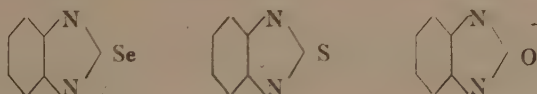


A étant un noyau phényle, naphthyle (substitué ou non), purine (dérivé sélénien).

a) Structure et propriétés.

Il est difficile à priori d'attribuer à tous ces hétérocycles, qui renferment le même type d'enchaînement, des formules de structure telles qu'on avait coutume de le faire.

L'interprétation de leurs propriétés physiques et chimiques, exigeant l'emploi de plusieurs formules de structure ne différant que par l'arrangement des liaisons, il m'a semblé utile de chercher l'image la plus probable de ces hétérocycles qui constituent un exemple intéressant de mésomérie. C'est le cas des trois isostères :



Dans un premier temps, la position des atomes les uns par rapport aux autres, c'est-à-dire l'infrastructure de la molécule a été déterminée aux rayons X par M. Luzzati, au Service des Poudres (55-56).

Dans un deuxième temps, la répartition électronique, c'est-à-dire le diagramme moléculaire absolu, devait être éclaircie.

La spectrographie UV a été réalisée par Mme Guilmart, à l'Institut Pasteur.

Les spectres IR (M. Lenormant, Sorbonne) et le calcul des indices de valences libres et de liaisons par la méthode aux orbitales moléculaires (M. Daudel, Institut du Radium) n'ont abouti à aucun résultat positif.

Propriétés. — Une grande analogie de propriétés rapproche ces

trois hétérocycles : sélénié (I), soufré (II) et oxygéné (III).

Les moments électriques (90-92) sont respectivement : 0,94, 1,71, 4,05.

Liaisons et angles : Les résultats suivants ont été obtenus : les distances interatomiques et les angles valenciels mesurés aux rayons X par M. Luzzati sont résumés dans le tableau suivant :

		Liaisons						Angles					
		C — C		C — N		Se-N	S-N				O-N		
Calculées	Simple	1,54		1,47		1,87	1,74	1,36	N X N				
	Double	1,33		1,26		1,67	1,54	1,15					
Observées		I	II	III	I	II	III				I	II	III
	1 — 2	1,42	1,46	1,43									
	5 — 6				1,30	1,34	1,35	1,83	1,60	1,20	95°	102°	112°
	2 — 3	1,30	1,29	1,43									
	4 — 5												
	3 — 4	1,42	1,46	1,43									
	1 — 6	1,46	1,41	1,43									

Précision : I $\pm$ 0,04 Å II $\pm$ 0,03 Å III $\pm$ 0,07 Å

Spectres U. V. : On notera la disparition des bandes caractéristiques du noyau benzénique dans les trois cas.

La solubilité dans les acides concentrés, d'où ils reprécipitent inchangés par addition d'eau, est plus grande à froid pour les isomères I et II.

Je n'ai pu isoler le monoperchlorate de II et III alors que le sel correspondant de I était connu.

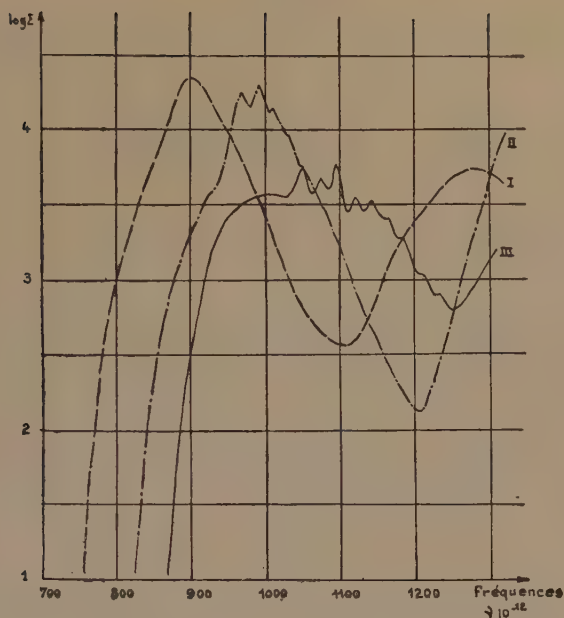
J'ai noté la solubilité de I et II dans les bases concentrées (page 29), III étant peu soluble.

Mononitration en 4- des trois dérivés (page 29), (acides nitrique et sulfurique concentrés à froid).

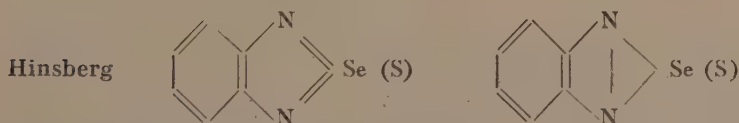
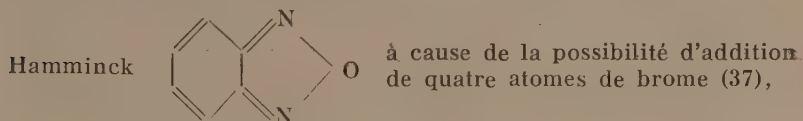
Dinitration en 4-6- par l'acide nitrique concentré dans l'acide sulfurique concentré à chaud (p. 30).

Addition de quatre atomes de brome avec formation des (2-3-4-5- tétrabromo-benzo) qui perdent, sous l'action des alcalis, deux molécules d'acide bromhydrique en conduisant au dérivé (4-6-dibromo-benzo) (p. 31).

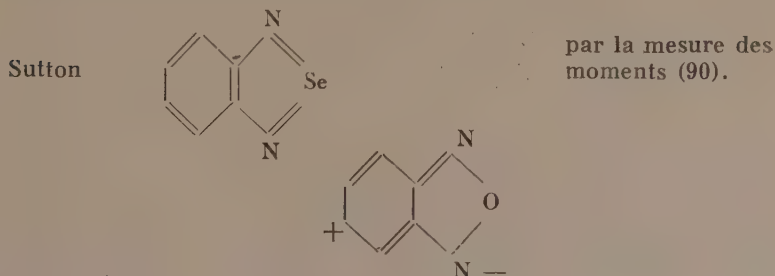
Interprétation des structures. — Plusieurs chercheurs s'aidant



de techniques particulières ont attribué à ces hétérocycles des formules de structures diverses :

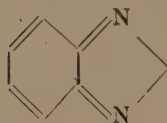


en considérant la méthode de préparation à partir d'anhydride-sélénieux et O-phénylènediamine (40),



benzo-thiodiazol 2 — 1 — 3 : dans ce cas, il y a incertitude. On pourrait admettre des structures avec un soufre tétravalent.

a) *Dérivé sélénié*. — Les distances interratomiques repérées par les rayons X sont en faveur d'une importante contribution

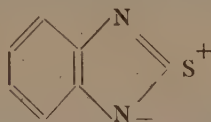


de la formule limite suivante, bien que les

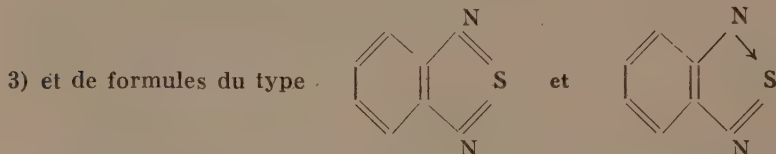
distances [carbone — carbone] (1 — 2, 3 — 4, 5 — 6, 1 — 6) dans le noyau hydrocarboné, soient plus courtes que celles qui correspondent à une simple liaison. De même pour les distances [C — N] qui sont un peu plus longues que celles d'une double liaison.

β) *Dérivé soufré*. — Dans le cas du dérivé soufré, il faudrait admettre l'existence :

- 1) de formules quinonoïdes analogues à la précédente,
- 2) de structures chargées, telles par exemple :

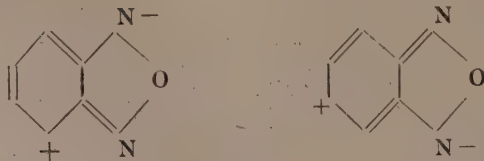


On aurait ainsi de véritables dérivés sulfinium;



L'ensemble des données physiques et chimiques trouverait de cette façon une interprétation vraisemblable, sinon certaine.

γ) *Dérivé oxygéné*. — La structure de l'isostère oxygéné est plus délicate à expliquer; le noyau benzénique est normal. Le fort moment électrique doit faire admettre une importante contribution des structures chargées, par exemple :



et leurs symétriques.

b) *Résultats expérimentaux.*

1) *Synthèse du noyau thiodiazol-2 — 1 — 3* en partant de dioxime et d'acide sulfhydrique :

Par barbotage pendant huit heures à la température ordinaire d'acide sulfhydrique anhydre (passage dans un serpentin placé dans un mélange réfrigérant puis dans un tube à chlorure de calcium) dans une solution de 0,010 ml. d'o-benzo-dioxime pure (F. 142°) (105) dans 100 cm³ d'alcool éthylique anhydre, saturé d'acétate de sodium anhydre, je n'ai pu isoler que la dioxime de départ mêlée d'un peu de soufre.

Le résultat est le même, soit que l'on soumette le mélange à une ébullition modérée, soit que l'on fasse passer pendant huit heures à température ordinaire, un courant d'acide sulfhydrique anhydre dans une solution de 0,010 mol. de di-isonitroso-acétone préparée selon Koessler (47) dans 100 cm. d'alcool éthylique anhydre saturé d'acétate de sodium anhydre. Je n'ai pu qu'isoler la dioxime de départ et 0,050 g. de soufre.

En opérant de même avec la diméthylglyoxime, j'obtins un résultat identique.

2) *Formation de sels.* — En chauffant en tube scellé à 100° pendant deux heures (et dans une deuxième série d'essais à 160° pendant deux heures), les benzo- (thio et oxy) -diazols-2-1-3 (0,01 mol.) avec 0,02 mol. d'iodure de méthyle, je n'ai pu séparer par refroidissement aucune trace d'iodométhylate.

La solubilité dans la soude concentrée n'est marquée qu'avec les dérivés sélénés, et en partie, soufrés. Le dérivé oxygéné est nettement moins soluble.

3) *Synthèse des dérivés de substitution du benzo-thiodiazol-2-1-3* (1).

— *2-nitro-benzo-thiodiazol-2-1-3.* — On dissout à température ordinaire de 1 g. de (1) dans 10 cm³ d'acide sulfurique concentré, puis on refroidit à zéro degré en agitant. On ajoute alors 2 cm³ 5 d'acide nitrique concentré (43° B.). De la solution jaune obtenue, des aiguilles jaunes cristallisent après addition de quelques gouttes d'eau. On essore, lave à l'eau F. 105-106°. Rendement : 80 %. La recrystallisation dans l'alcool donne des plaques jaune citron fondant à 106°. Dosage : N % trouvé 23,22, calculé 23,20.

La position du groupement nitro a été déterminée par réduction puis acétylation. On réduit à ébullition le composé obtenu, par 8 g. d'étain en poudre et 20 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On fait barboter de l'acide sulfhydrique dans la solution obtenue par dissolution dans l'acide chlorhydrique dilué du précipité formé après refroidissement. On essore, concentre à sec. Les cristaux obtenus par recrystallisation dans l'alcool dilué (chlorhydrate) sont traités à ébullition modérée pendant une heure, par 5 cm³ d'anhydride acétique et 0 g. 5 d'acétate de sodium. On reprend par l'eau, concentre la solution filtrée, ajoute un peu d'ammoniaque, puis on

fait recristalliser le résidu dans l'alcool : aiguille F. 254°. Dosage : N % tr. 16,64, calculé pour le 1-2-3-triacétamido-benzène (1). N % 16,86.

— 2-4-dinitro-benzo-thiodiazol-2-1-3. — On dissout à chaud 1 g. de (1) dans 10 cm³ d'acide sulfurique concentré. Puis ajoute peu à peu à ce mélange chaud, 10 cm³ d'acide nitrique concentré (d : 1,41). On chauffe quelques minutes et laisse 20 minutes au repos. On verse sur de la glace, l'huile formée cristallise. On essore, lave à l'eau glacée et recristallise dans l'alcool à 90° : 1 g. 25. Rendement : 76 %. F. 120°. Dosage : N % calculé 24,77, trouvé 24,61.

La caractérisation est effectuée comme pour le dérivé mononitré : F. 244°. Dosage : N % tr. 18,20, calculé pour le 1-2-3-5-tétra-acétamido-benzène (34) (F. 245°) N % 18,30

Dans les cas des dérivés mono et di-nitrés, les autres isomères qui auraient pu se former dans la nitration n'ont pas de dérivés amino-acétylés à points de fusion proches de ceux que je viens de décrire.

Je n'ai pu cycliser le 1-2-diamino 4-nitro-benzène (69) dans des conditions analogues à celles utilisées pour l'o-phénylène-diamine, c'est-à-dire en chauffant en tube scellé six heures à 180°, 4 g. de diamine (préparée par réduction de la 2-4-dinitro-aniline par le sulfure d'ammonium) avec 15 cm³ d'eau saturée d'anhydride sulfureux gazeux à 0°. Plusieurs essais réalisés avec des durées de chauffage et des températures différentes ne m'ont pas permis d'obtenir le 5-nitro-benzo-thiodiazol-2-1-3. On peut attribuer cette absence de cyclisation à la forte polarisation du groupement nitro, qui modifie la charge de l'un des deux groupements aminés, rendant difficile sinon impossible cette cyclisation.

— 2-3-4-5-tétra-bromo-benzo-thiodiazol-2-1-3. — J'ai laissé huit jours au repos, exposé à la lumière naturelle, un mélange de 0,005 mol. de benzo-thiodiazol-2-1-3 avec 0,020 at. de brome dans 20 cm³ de tétrachlorure de carbone. Les cristaux après essorage fondent à 155°. Ce sont des prismes. Dosage : Br % tr. 70,00; Br. % calc. 70,17.

4) *Mesure des vitesses d'addition du brome sur les trois isomères, soufré, oxygéné, sélénié.* — Quatre atomes de brome s'additionnant sur le noyau benzénique du benzo-thio (séléno ou oxy)-diazol-2-1-3, j'avais pensé mettre en évidence par la mesure de leur vitesse d'addition, des différences dans le caractère des liaisons du noyau benzénique. Hammick s'était en effet servi de cette réaction pour interpréter les propriétés de l'isostère oxygéné comme celles d'un dérivé o-quinonique (37) :

La méthode utilisée ne m'a pas donné de résultats nets, les différences de vitesse étant trop faibles. Je maintenais dans un thermostat à eau, à $39^{\circ}5 \pm 0^{\circ}05$, trois groupes de six tubes renfermant :

N

1 cm³ d'une solution — dans l'acide acétique pur, de chaque isos-

5
N
tère, plus 1 cm³ d'une solution — de brome dans l'acide acétique.

Je retirais un tube dans chaque groupe au bout de : 1/2 h., 1 h., 2 h.,
N
3 h., 4 h., 6 h. et dosais le brome restant par une solution — d'hy-
10
posulfite de sodium. Les différences notées entre chaque groupe
étaient de l'ordre des erreurs expérimentales.

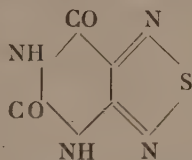
L'influence du temps n'était plus sensible au delà de 30 minutes. Les délais expérimentaux (scellement, ouverture des tubes) durant lesquels les conditions des essais peuvent varier fortement, étant importants, je n'ai pas effectué de mesures en deçà d'une demi-heure. Il aurait fallu utiliser une méthode plus précise (potentiométrique peut-être).

5) *Synthèse de dérivés des benzo-sélénio-diazol-2-1-3 et benzo-oxy-diazol-2-1-3.* Certains de ces dérivés m'ayant été demandés pour des études spectrales ou physiologiques, j'ai préparé :

— *3-méthoxy-benzo-sélénio-diazol-2-1-3* en chauffant quelques minutes à ébullition 26 g. de chlorhydrate de 1-2-diamino-4-méthoxy-benzène (27) avec 12 g. d'anhydride sélénieux dans 50 cm³ d'eau. Les cristaux formés sont essorés, puis recristallisés dans l'alcool dilué en décolorant sur noir végétal. Petits cristaux crème, F. 108°5. Dosage d'azote : N % trouvé 13,23, N % calculé 13,14.

— *3-chloro-benzène-sélénio-diazol-2-1-3.* — J'ai chauffé 0,010 mol. de 1-2-diamino 4-chlorobenzène (95) avec 0,010 mol. d'anhydride sélénieux dans 10 cm³ d'eau pendant quelques minutes à ébullition. On essore, cristallise dans de d'alcool dilué (décoloration sur noir végétal). F. 117°. Dosage d'azote : N % trouvé 12,70, N % cal. 12,87.

6) *Essais de synthèse d'autres types de composés renfermant le noyau thiodiazol-2-1-3.* — Exemple : On chauffe en tube scellé 5 heures à 150°, 0,010 mol. de 4-5-diamino-2-6-dicéto 1-2-3-6-tétrahydro-pyrimidine préparée selon Ruttinck (82) avec 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée à zéro degré d'anhydride sulfureux. On essore. Les cristaux n'ont pas changé d'apparence. On retrouve la matière première.



2. — AUTRES NOYAUX

J'ai cherché à obtenir, sans succès d'ailleurs, des hétérocycles hexa- et heptagonaux renfermant toujours ce même enchainement.

a) *Cycle hexagonal.*

L'ortho-amino-benzylamine (0,010 mol.) préparée à partir de

l'o-nitro-chlorure de benzyle (32) ne réagit pas avec l'anhydride sélénieux (0,011 mol.) dans l'eau à ébullition.

Chauffée en tube scellé à 140° pendant quatre heures, cette diamine (0,010 mol.) ne réagit pas non plus, avec une solution aqueuse (15 cm³) saturée à zéro degré par de l'anhydride sulfureux.

b) Cycle heptagonal.

En chauffant pendant trois heures à reflux 0,060 ml. de 2-2'-diamino-diphényle (93) avec 0,032 ml. d'anhydride sélénieux et 0,120 ml. d'acide chlorhydrique, je n'ai pu isoler (après filtration du résidu — anhydride sélénieux — alcalinisation du filtrat et recristallisation dans l'alcool méthylique dilué) que la base de départ. Après chauffage en tube scellé pendant quatre heures à 150° de 0,060 ml. de 2-2'-diamino-diphényle avec 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée à 0° d'anhydride sulfureux, je n'ai pu qu'isoler la base de départ.

En résumé, si je n'ai pu préparer des composés acycliques renfermant le groupement (= N — S — N =), j'ai pu compléter et interpréter les renseignements connus sur les hétérocycles à cinq atomes correspondants.

Un certain nombre de dérivés de substitution ont été préparés.

Par contre, je n'ai pu obtenir d'hétérocycles hexa ou heptagonaux.

III. — COMPOSES DE FORMULES GENERALES



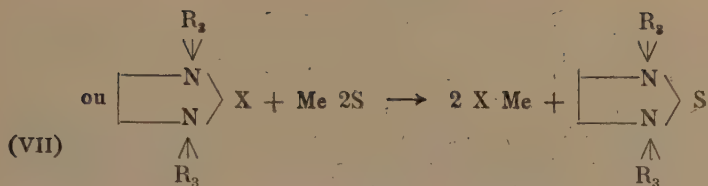
Si la littérature est riche de renseignements sur les composés du type : R — S — NR₄ dans lesquels au moins un des substituants de l'azote est de l'hydrogène (agents de vulcanisation), peu de dérivés totalement substitués par des radicaux hydrocarbonés ont été signalés.

Parmi les composés du type : R₄N — S — NR₄ dont le sulfure d'ammonium est l'homologue inférieur, seuls quelques exemples dans lesquels 1 R représente de l'hydrogène, ont été signalés; ces corps sont instables à une température supérieure à 0° (72). J'ai cherché à obtenir des dérivés symétriques, totalement substitués par des radicaux hydrocarbonés.

Si différentes méthodes sont prévisibles :

- 1) halogénures d'ammonium quaternaire et sulfures métalliques,
 - 2) hydroxydes d'ammonium quaternaire et acide sulfhydrique,
- je n'envisagerai que la première qui doit obéir au schéma suivant :





X étant un halogène et Me un métal monovalent.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

A. — COMPOSÉS ACYCLIQUES

1° *A partir du iodure de tétraéthylammonium* (99). — A froid ou à l'ébullition, 0,020 ml. de ce sel ne réagissent pas sensiblement en quatre heures avec une solution aqueuse (25 cm³) de 0,0105 ml. de sulfure de sodium. En tube scellé (100° — 6 h.), il y a formation par refroidissement de cristaux blancs entièrement solubles dans l'eau chaude : 4,0 g. Dosage : N % 5,40, calculé pour l'iodure de tétraéthylammonium N % 5,45.

2° *A partir du bromure de tétraéthylammonium*. — Après chauffage à 150° en tube scellé pendant cinq heures de 0,020 ml. de ce sel (101) avec 25 cm³ d'une solution aqueuse renfermant 0,0105 ml. de sulfure de sodium, on note, à l'ouverture du tube, un très fort dégagement d'un gaz d'odeur nauséabonde, rappelant à la fois la triéthylamine et le sulfure d'éthyle. Il y a eu hydrolyse selon le schéma suivant :



3° *A partir du iodure de benzyl-triméthylammonium*. — Par chauffage à ébullition pendant une heure de 0,020 ml. d'iodure (21) avec 20 cm³ d'une solution aqueuse renfermant 0,0105 ml. de sulfure de sodium, il n'y a pas dégagement de gaz nauséabond.

L'extraction à l'éther de la solution conduit après recristallisation dans l'alcool au dibenzyl sulfure F. 40° (57).

B. — COMPOSÉS CYCLIQUES

Aucun exemple n'a été signalé. J'ai cherché à préparer l'hétérocycle :



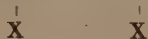
J'ai obtenu avec le chloro-éthylate de tétraéthylène-diamine les résultats suivants :

Ce sel a été préparé en chauffant en tube scellé pendant huit heures à 100°, 0,85 ml. de chlorure d'éthylène avec 0,50 ml. de triéthylamine. Après essorage du contenu du tube, et séchage pen-

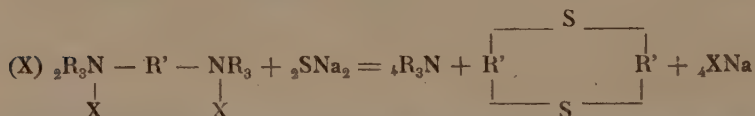
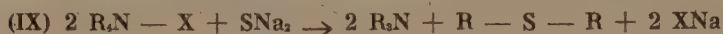
dant quelques heures sous grand vide (anhydride phosphorique), j'ai obtenu de grandes aiguilles très hygroscopiques. Dosage : N % calculé 9,30; trouvé 9,40.

En chauffant pendant cinq heures à 150°, 0,010 ml. de ce sel avec 20 cm³ d'une solution aqueuse renfermant 0,012 ml. de sulfure de sodium, j'ai constaté à l'ouverture du tube un fort dégagement gazeux d'odeur nauséabonde. On essore. On recristallise dans l'alcool. F. 107-108°. Dosage : S % 53,00 %, calculé pour le dithiane : S % 53,33 (F. 110°) (30).

En conclusion, les halogénures d'ammonium quaternaires des types R₃NX et R₃ — N — R — N — R₃ chauffés en tube à 140°-150°



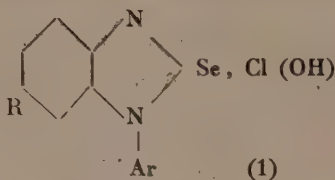
pendant quelques heures, avec une solution aqueuse de sulfure de sodium, donnent les réactions suivantes :



ce qui est en rapport avec les résultats obtenus par Snyder avec différents halogénures d'ammonium quaternaires et du sulfure de sodium, dans l'eau ou dans le diéthylène-glycol aqueux (87).

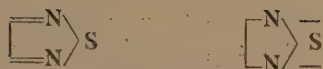
IV. — COMPOSES RENFERMANT UN GROUPEMENT N — S — N DISSYMETRIQUE

La nature de la liaison entre chacun des deux atomes d'azote, et l'atome de soufre central, de même d'ailleurs que leur valence, peuvent varier pour chacun d'eux, rendant ainsi possible des groupements à structure dissymétrique. La littérature chimique est muette à leur sujet. Seuls quelques isostères sélénisés hétérocycliques ont été signalés sous forme de sels ou d'hydroxydes (5) :



Il faut noter tout l'intérêt théorique qui s'attache à de tels dérivés, par la liaison qu'ils établissent entre les thiodiazols-2-1-3 et les thiodiazolidines-2-1-3 :

(1) La position des doubles liaisons n'étant pas certaine, je ne les ai pas mentionnées.



Les méthodes de préparation des sels de benzoséléno-diazolinium-2-1-3 et des benzoséléno-diazol-2-1-3 étant identiques (chlorhydrate d'o-diamine et anhydride sélénieux), j'ai tenté et réussi la synthèse des sels de benzo-thiodiazolinium-2-1-3 par la méthode utilisée pour les benzothiodiazols-2-1-3 (chlorhydrate d'o-diamine et anhydride sulfureux).

A. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

1) *Chlorure de N-méthyl-benzo-thiodiazolinium-2-1-3.* — La N-méthyl o-phénylène-diamine est préparée par réduction catalytique (Nickel Raney) de la N-méthyl o-nitro-aniline obtenue à partir de l'o-nitrochlorobenzène et de la méthylamine en tube à 140°.

Je n'ai pu obtenir ce sel en chauffant le chlorhydrate de la diamine (0,01 mol.) en tube scellé à 140° pendant quatre heures avec 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée à 0° d'anhydride sulfureux. La suspension n'a pas changé d'aspect à l'ouverture du tube. Je n'ai récupéré que le chlorhydrate de départ. L'anhydride sélénieux ne réagit d'ailleurs pas mieux.

Le même chlorhydrate (0,01 mol.) est chauffé à ébullition quelques minutes avec 0,001 mol. d'anhydride sélénieux pur. La solution brune obtenue est filtrée (léger dépôt = anhydride sélénieux). Au refroidissement, il n'y a pas de cristallisation. Après neutralisation par la soude, on récupère l'o-diamine.

2) *Chlorure de N-phényl-benzo-thiodiazolinium-2-1-3.* — 0,05 mol. de cette diamine (préparée par réduction du produit de condensation de l'o-chloro-nitro-benzène et de l'aniline) (46) sont dissous dans 50 cm³ d'eau renfermant 0,05 mol. d'acide chlorhydrique, puis saturés à la température de l'eau glacée par de l'anhydride sulfureux. On chauffe pendant quatre heures en tube à 140°. La solution bleue obtenue, séparée de quelques paillettes bleu-noir, est concentrée sous vide presque à sec. Les cristaux blancs obtenus fondent à 175°, en donnant un liquide rouge sang. Dosage d'azote : N % trouvé 11,30, N % calculé 11,18.

3) *Chlorure de N-phényl-4-chloro-benzo-thiodiazolinium-2-1-3.* — Le chlorhydrate de la 2-amino-4-chloro-diphénylamine a été d'abord préparé par réduction par le chlorure stanneux de la 2-nitro-4-chloro-diphénylamine obtenue à partir du 2-5-dichloro-nitrobenzène et de l'aniline (96).

On chauffe en tube scellé pendant 4 heures à 140° 0,01 mol. de ce chlorhydrate avec 15 cm³ d'une solution aqueuse saturée à 0° d'anhydride sulfureux. La solution bleue métallique obtenue renferme de longues aiguilles jaunes et des plaques bleues fondant au même point : 168° avec décomposition :

	N % calculé	9,90
Dosages :	N % forme jaune	9,80
	N % forme bleue	9,85

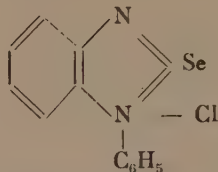
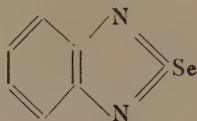
Après recristallisation de chacune des deux formes dans l'alcool dilué, les aiguilles formées (bleu acier) fondent avec décomposition à 200°. Dosage : N % 9,86.

HYPOTHÈSE SUR LA STRUCTURE DE CES COMPOSÉS

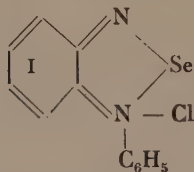
Spectres U. V.

(Voir Schémas ci-contre)

1) La spectrographie X nous ayant montré que dans le benzo-sélénodiazol-2-1-3, l'atome de sélénium est divalent, les liaisons [N — Se] étant simples, on ne peut admettre pour ce dérivé et le chlorure de N-phényl-benzosélénodiazolinium-2-1-3 (5) les structures suivantes :

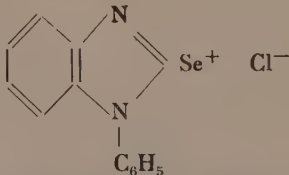


Il est possible que l'atome de chlore soit lié à l'atome d'azote N-substitué formant ainsi un sel d'ammonium.

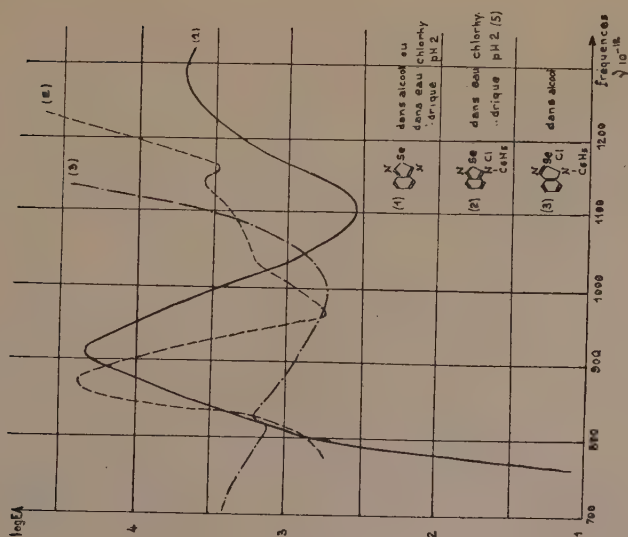
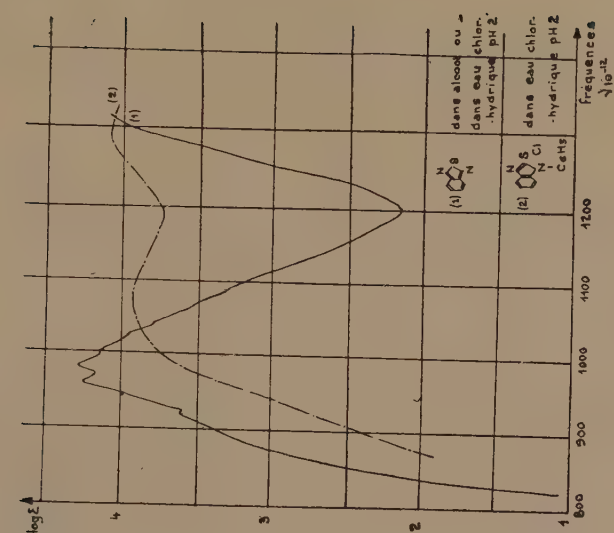


(noyau benzénique I non apparent sur le spectre)

Par contre, dans l'alcool, la structure est différente. Il pourrait s'agir d'un véritable sel de sélénium.



2) Dans le cas du chlorure de N-phényl-benzothio-diazolinium-2-1-3, le peu d'analogie de spectre plaiderait en faveur de l'existence d'un sel de sulfinium.



L'étude systématique des différents isomères obtenus par fixation d'un substituant sur l'un, puis sur l'autre, des deux noyaux benzéniques devrait permettre (compte tenu des polarités des substituants) l'éclaircissement de ces structures. De même le remplacement du noyau benzénique accolé au noyau hétéro-cyclique, par un autre noyau. Ces deux études vont commencer.

CHAPITRE II

Composés renfermant le Groupe (soufre-azote-soufre)

Les recherches effectuées dans ce groupe ont pour but :

1) de mettre au point une nouvelle méthode de préparation des sulfénamides primaires, par réaction des thiols ou des thiolates métalliques avec les thiocycanoamines;

2) de préparer de nouveaux types de sulfénamides secondaires :

a) substitués sur les atomes de soufre par des radicaux aliphatiques identiques,

b) substitués sur les atomes de soufre par des radicaux aryliques identiques, porteurs de groupements amino, chloro, méthoxy,

c) substitués sur les atomes de soufre par des radicaux différents,

d) substitués sur l'atome d'azote par un radical aryle;

3) de préparer d'autres représentants de sulfénamides tertiaires (un seul connu);

4) de synthétiser des combinaisons hétérocycliques renfermant le groupement $(-S-N-S-)$ intranucléaire, à partir de dithiols et de N-dihalogéno-amines ou de nitroso-benzène.

I. — COMPOSES RENFERMANT LE GROUPEMENT $(-S-N-S-)$ ACYCLIQUE :

SULFENAMIDES SECONDAIRES

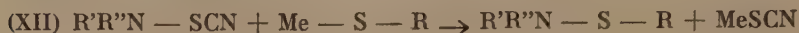
A) SULFENAMIDES PRIMAIRES

La plupart des méthodes de synthèse des sulfénamides primaires partent de dérivés d'acides sulféniques dont la stabilité et le nombre sont restreints; j'ai cherché à éviter leur préparation et à étendre le nombre, et la nature des substituants fixés sur l'atome de soufre, par une nouvelle méthode utilisant les thiocycanoamines.

I. — MÉTHODE UTILISANT LES THIOCYANOAMINES



l'acide thiocyanhydrique étant éliminé par un adjuvant alcalin, ou encore :



Me étant un métal monovalent.

Peu de thiocycanoamines sont décrites, la nature des N-substituants jouant un rôle particulièrement important dans leur stabilité, qui est en général faible.

Le thiocyanogène (SCN)₂ agissant sur les amines aliphatiques (bases fortes) conduit à des thiocycanoamines, plus ou moins stables il est vrai. Mais avec les amines aryliques (bases faibles), on ne peut isoler que des p-thiocycanoamines ou des benzothiazols. Les thiocycanoamides n'ont pas été signalées.

Les thiols utilisés sont préparés par la méthode très générale qui part de la thiourée (26), en notant seulement que la libération du thiol de la solution alcaline d'hydrolyse du sel d'isothiouronium, et son extraction à l'éther, seront précédées d'une addition de poudre de zinc (2-3 g./ml. thiol) assurant un milieu réducteur (sol. aqueuse et éther) qui évitera l'oxydation en disulfure. Les mercaptides correspondants ont été préparés à partir de la solution étherée du thiol et d'une solution méthanolique de cyanure mercurique. Les thiolates de mercure ou de plomb sont en général faciles à obtenir et cristallisent bien.

J'ai tout d'abord mis au point la deuxième méthode en préparant des sulfénamides déjà connus. J'ai poursuivi mon travail en utilisant des mercaptides et des amines diversement substitués.

Les thiocycanoamines sont préparées par réaction d'une solution étherée de thiocyanogène [obtenue à partir de 0,035 ml. de sulfo-cyanure de plomb et 0,030 ml. de brome (66)] avec une solution étherée de 0,200 ml. de l'amine, à froid; on agite quelques minutes, puis décante. On filtre, lave à l'eau glacée deux fois (25 cm³) et sèche sur sulfate de sodium anhydre. Les thiocycanoamines ainsi préparées en solution étherée, ne sont pas isolées pour éviter leur décomposition. La solution est agitée dix minutes avec une suspension de 0,025 ml. de mercaptide dans l'éther. On filtre, sèche, concentre et distille. J'ai obtenu les résultats suivants :

A) Avec les thiolates de mercure (Schéma réactionnel XII, p. 40).

1) Avec le *tert*iobutyl-mercaptide de mercure :

— la pipéridine conduit à :

	N — S — tBu	E ₆	70° (78)	Rdt 69 %
	Dosage d'azote : N	% trouvé	8,01	
		N % calculé	8,09	

— la diméthylamine :

$\text{Me}_2\text{N} - \text{S} - \text{tBu}$ E_{80} 55° (78) Rdt 69 %
 Dosage d'azote : N % trouvé 10,65
 N % calculé 10,52

— l'isopropylamine :

$\text{isoPr} - \text{NH} - \text{S} - \text{tBu}$ E_{45} 82° Rdt 72 %
 Dosage d'azote : N % trouvé 9,70
 N % calculé 9,52

— la benzylamine :

$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{S} - \text{tBu}$ E_{70} 85° déc.
 Dosage d'azote : N % trouvé 7,07
 N % calculé 7,18

2) Avec le thioglycolate de mercure (63) :

— la pipéridine conduit à :

$\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{S} - \text{N}$  E_{80} 60° Rdt 15 %
 Dosage d'azote : N % trouvé 7,85
 N % calculé 8,00

— Avec l'isopropylamine, il se forme uniquement le di-thioglycolyl-disulfure (F. 107°) (14).

3) Avec le 4-méthoxy-thiophénate de mercure : l'isopropylamine ne conduit qu'au 4-4'-diméthoxydiphényl-disulfure.

4) Avec le benzylmercaptide de mercure (64-57) : l'huile formée se décompose à la distillation sous 1 mm. en isopropylamine, dibenzyl-disulfure et résine.

B) Avec les thiols libres (Schéma réactionnel XI, p. 40).

La méthode utilisant les thiols ou thiophénols libres au lieu de leurs sels, nécessite un adjuvant alcalin pour éliminer l'acide thiocyanhydrique formé. J'ai utilisé l'amine correspondant à la thiocycanoamine. A cette dernière, en solution étherée (préparée comme ci-dessus), j'ajoute tour à tour du thiol (0,03 ml.) et de l'amine (0,03 ml.) en agitant. Après filtration, lavage à l'eau et séchage sur sulfate, on concentre et distille.

Les résultats suivants ont été obtenus :

1) Avec le *n*-butylmercaptan :

— la diéthylamine donne :

$\text{Et}_2\text{N} - \text{S} - \text{Bu}$ E_{80} 120° Rdt 55 %
 Dosage d'azote : N % trouvé 8,78
 N % calculé 8,69

2) Avec le 4-méthoxy-thiophénol et la pipéridine, il y a formation exclusive de p.p' diméthoxy-diphényl-disulfure F. 44°.

3) Avec le benzylmercaptan : la diéthylamine et la pipéridine forment uniquement le dibenzyl-disulfure (F. 71°).

II. — MÉTHODE UTILISANT LES HALOGÉNURES DE SULFÉNYLE



Dans un premier temps, j'ai utilisé les halogénures dont un certain nombre de dérivés sulfénamidés avait été signalé : tertibutyl-sulfényl-iodure (78) — bromure (79); phényl-sulfényl-bromure (53); 4-chloro-phényl-sulfényl-chlorure (33); et des amines primaires ou secondaires de basicité variable.

Dans un deuxième temps, j'ai utilisé, immédiatement après leur préparation, les solutions obtenues en dissolvant 2 ml. d'halogène dans : 2 mol. de thiol, 1 mol. de disulfure ou 1 mol. de mercaptide (l'excès d'halogène ou d'acide hypohalogéneux étant chassé par un courant d'azote).

A) Halogénures de sulfényle isolés (Schéma XIII, p. 42).

1) Le bromure de benzène-sulfényle est préparé selon Lécher (53).

— 0,01 mol. de ce bromure réagit vivement avec une solution de 0,02 mol. d'éthylamine pure dans 30 cm³ de tétrachlorure de carbone. On filtre, lave à l'eau deux fois, sèche, concentre sous vide. L'huile résiduaire est distillée. Même au bain d'huile, l'huile brunit et se décompose assez rapidement.

E_{1,5} 130-135° Dosage d'azote : N % 9,60

Calculé pour : Ph — S — NH-Et N % 9,80

— 0,01 mol. de bromure de benzène-sulfényle et 0,02 mol. de benzylamine dans 20 cm³ de tétrachlorure de carbone donnent une vive réaction, on filtre le bromhydrate. On lave à l'eau le filtrat, le sèche, concentre sous vide et rectifie l'huile obtenue.

E₂ 70 — 75° (benzylamine),

E₂ 155° (diphényldisulfure).

Si le sulfénamide secondaire s'est formé, il y a décomposition à la distillation.

— 0,01 de bromure de benzène-sulfényle et 0,02 mol. de p-anisidine dans 20 cm³ de tétrachlorure de carbone sont agités 30 minutes. On filtre, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre et concentre sous vide. Le résidu est lavé à l'éther de pétrole (100 cm³) jusqu'à ce que le filtrat soit incolore puis à l'éther anhydre (200 cm³).

Les cristaux obtenus fondent à 115-116°.

Dosage : N % 6,20.

Calculé pour : Ph — S — NH — C₆H₄-OCH₃ (4) N % 6,06.

— 0,01 mol. de bromure de benzène-sulfényle est agité 30 mi-

nutes avec 0,02 mol. de p-chloraniline finement pulvérisée dans 20 cm³ de tétrachlorure de carbone. On filtre, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, concentre sous vide. Le résidu d'évaporation lavé à l'éther de pétrole, puis à l'éther anhydre, est constitué par des cristaux légèrement bruns, solubles dans presque tous les solvants : F. 112-113°. Dosage : N % 6,08.

Calculé pour : Ph — S — NH — C₆H₄-Cl (4) N % 5,94.

2) *Le chlorure de p-chloro-benzène-sulfényle* préparé par réaction du chlorure sur le p-chloro-thiophénol (33),

— 0,02 mol. de ce chlorure sont ajoutés peu à peu en agitant à une sol. de 0,03 mol. de diéthylamine dans 20 cm³ d'éther anhydre. Le précipité blanc formé est filtré. L'éther est lavé à l'eau, séché. On l'élimine sous vide, puis distille l'huile résiduaire, E₄ 106-107°. Dosage N % 6,41.

Calculé pour : Cl (4) — C₆H₄ — S — N — Et₂ N % 6,05.

3) *Le bromure de benzyl-sulfényle* a été préparé selon Rosnati (81). Le mélange de 0,01 mol. de ce bromure et d'une solution d'ammoniac (0,03 mol.) dans l'éther anhydre donne lieu à une réaction vive. On filtre, lave l'éther à l'eau, sèche et concentre. L'huile formée colorée en rouge est distillée E₂₀ — 90 — 92°. De longues aiguilles se forment F.: 72° (dibenzyl-disulfure).

— 0,01 mol. de bromure et 0,03 mol. d'isopropylamine dans le chloroforme anhydre donnent la même réaction. A la distillation, on obtient une huile dont le point d'ébullition sous 20 mm. est de 90°, longues aiguilles F. 71° (dibenzyl-disulfure).

En mélangeant 0,01 mol. de bromure et 0,03 mol. de diéthylamine dans le chloroforme anhydre, j'obtiens une huile distillant à E₂₂ 92° longues aiguilles F. 72° (dibenzyl-disulfure).

J'ai obtenu, en agitant 0,01 mol. de bromure et 0,03 mol. de benzylamine dans l'éther anhydre, une réaction vive. Le précipité formé est filtré. On lave l'éther à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre. On distille l'huile obtenue E₁₇ 170°.

Dosage : N % trouvé 6,25.

N % calculé 6,13.

A la température ordinaire à l'abri de l'air, cette huile se décompose en deux jours avec formation de longues aiguilles fondant à 71° (dibenzyl-disulfure),

— la 2-amino-pyridine comme la p-anisidine conduisent directement au dibenzyl-disulfure.

B) *Halogénures de sulfényle en solution* (Schéma réactionnel XIII, p. 42).

J'ai préparé des solutions d'halogénures par des méthodes déjà éprouvées pour d'autres halogénures plus stables.

1) *L'iodure de tertiobutyl sulfényle* a été préparé en solution

éthérée selon Rheinholdt (78) à partir de 0,1 mol. de tertiobutylthiolate de mercure et 0,4 at. d'iode. La solution obtenue est mise à réagir avec 0,2 mol. de N-diéthyl-éthylène-diamine. L'huile rouge formée est décantée. Elle est entièrement soluble dans l'eau (iodhydrate de la base). L'évaporation de l'éther conduit à une huile qui, rectifiée, donne les fractions suivantes :

Dosage d'azote de chaque fraction :

E ₇₈	95 — 105	N %	24,00
E ₂₅	80 — 85	N %	13,60
E ₂₅	100 — 110	N %	10,60
E ₂₅	125°	N %	0

Calculé pour :	Et ₂ N — CH ₂ — CH ₂ — NH ₂	N %	24,13
	Et ₂ N — CH ₂ — CH ₂ — NH — StBu	N %	13,72
	Et ₂ N — CH ₂ — CH ₂ — N (StBu) ₂	N %	10,44

2) Le bromure de tertiobutyl-sulfényle est préparé selon Reinholdt (79) à partir de 0,011 mol. de t-butylthiolate de mercure et de 0,040 at. de brome dans l'éther anhydre. Cette solution servira pour les réactions suivantes :

a) On ajoute à cette solution en agitant 0,06 mol. d'isopropylamine, on filtre le précipité formé. Le filtrat est lavé à l'eau, séché, puis concentré. On distille l'huile obtenue.

E₆₅ 85-90°. Dosage : N % 9,40.

Calculé pour : t-Bu S — NH-isoPr. N % 9,52.

b) Dans la solution de bromure de sulfényle, on verse 0,06 mol. d'éthylène-diamine anhydre. On sépare le précipité blanc formé. Le filtrat lavé à l'eau, séché sur sulfate, est évaporé. En distillant le résidu, je n'ai obtenu que le di-t-butyl-disulfure.

c) On verse 0,06 mol. d'aminoéthanol pur dans la solution de bromure en agitant à froid. On décante, lave l'éther avec une solution diluée d'acide bromhydrique, puis à l'eau, sèche sur sulfate et distille.

E₉₅ 120-122° (di-t-butyl-disulfure).

d) Avec le 3-amino-propanol (0,06 ml.), j'ai obtenu les mêmes résultats.

e) En agitant la solution éthérée de bromure avec 0,06 ml. d'acide 4-amino-benzoïque, après filtration du bromhydrate de l'acide p-amino-benzoïque, j'ai lavé le filtrat à l'acide sulfurique dilué, à l'eau. Après évaporation du filtrat séché sur sulfate, j'ai isolé des cristaux blancs F. 143-145°.

Dosage : N % trouvé 6,48.

Calculé pour : t-Bu- S — NH — C₆H₅ — COOH N % 6,54.

f) La p-anisidine (0,06 ml.) et le bromure de t. butyl-sulfényle (0,01 ml.) réagissent en formant le di-t-butyl-disulfure.

3) Les bromure et chlorure de 4-méthoxy-phényl-sulfényles n'étaient pas connus.

Les solutions obtenues par addition des quantités calculées de brome ou de chlore au 4-méthoxy-thiophénol, réagissent avec la diéthylamine en formant le 4-4'-di-méthoxy-diphényl-disulfure.

Par contre, avec la solution étherée rouge de bromure (0,01 ml.) et 0,03 ml. de p-anisidine finement pulvérisée, j'ai pu isoler, en chassant l'éther, le sulfénamide primaire cherché. Cristaux noirs brillants. F. 127° solubles dans les alcools : éthylique, méthylique; l'acétone, la pyridine, le chloroforme; insolubles dans l'eau, le sulfure de carbone :

Dosage : N % 5,41.

N % calculé pour $\text{CH}_3\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{S} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4$, 5,36 %

$$\begin{array}{c} | \\ (4) \\ \text{OCH}_3 \end{array}$$

4) *Bromure de 4-amino-thiophénol*. — La suspension de cristaux verts, obtenus en versant 0,02 at. de brome dans 20 cm³ d'une solution étherée de 0,01 ml. de 4-amino-thiophénol (43), est agitée avec 0,05 ml. de méthylamine dissoute dans 20 cm³ d'éther anhydre. Après séparation du précipité de bromhydrate de méthylamine, je n'ai pu isoler du filtrat étheré que le 4-4'-diamino-diphényl-disulfure.

5) *Bromure de 4-acétylamino-thiophénol* (106). — Ce bromure, préparé par addition de 0,02 ml. de brome à 0,01 ml. de p-acétylamino-thiophénol dans 25 cm³ d'éther anhydre, réagit vivement avec 0,03 ml. d'éthylamine. Le précipité de bromhydrate d'éthylamine est séparé. Du filtrat, on n'isole que le 4-4'-diacétyl-amino--diphényl-disulfure (F. 180°).

III. — MÉTHODE UTILISANT UN SULFÉNYL-THIOCYANATE



Les quelques rares sulfényl-thiocyanates connus réagissent sur les amines comme les halogénures de sulfényle (52-50). J'ai utilisé comme matière première le 4-méthoxy-thiophénol dont le thiocyanate n'a pas été signalé. On agite en refroidissant une solution étherée de thiocyanogène (0,06 ml.) (66) avec 25 cm³ d'une solution étherée de 0,050 mol. de 4-méthoxy-thiophénol. La solution réactionnelle, lavée au bout de quelques minutes par 30 cm³ d'eau glacée, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre, est agitée avec une solution étherée de 0,10 mol. de diéthylamine. On filtre le sulfocyanure de diéthylamine, lave le filtrat étheré à l'eau froide (20 cm³), sèche sur sulfate, concentre et rectifie l'huile obtenue. Je n'ai pu séparer que quelques grammes de 4-méthoxy-thiophénol (E 226-230°) et une fraction importante de 4-4'-diméthoxy-diphényl-disulfure (F. 44°).

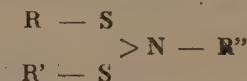
IV. — CONCLUSIONS

La nouvelle méthode, utilisant la réaction entre thiocynoamines et thiols ou thiolates métalliques, m'a permis de préparer certains nouveaux sulfénamides. Avec la classique méthode aux halogénures de sulfényle et amines, j'ai isolé quelques sulfénamides primaires nouveaux.

Par contre, en utilisant un aryl-sulfényle-thiocyanate et une amine secondaire, je n'ai obtenu que le diaryl-disulfure.

B) SULFENAMIDES SECONDAIRES

On peut concevoir l'existence de sulfénamides secondaires symétriques et dissymétriques selon que les substituants des atomes de soufre sont identiques ou différents :



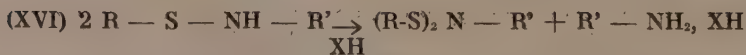
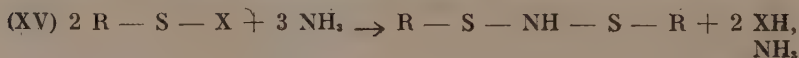
Jusqu'ici seuls des représentants symétriques (13), ayant comme S-substituants un des radicaux suivants : aryle, 2-naphtyle (1-chloro), benzothiazyle, et comme N-substituants : H, méthyle ou cyclohexyle, ont été signalés (53, 110, 108, 97, 107, 111). Les radicaux arylés ne sont pas substitués ou portent des groupements stabilisants (2- ou 4-nitro 2-4 nitro-chloro, 2-4 nitro-méthyle), le dérivé 4-4'-diméthyle étant peu stable.

L'existence des composés mentionnés par Binz en 1920 (11) (sans caractéristiques, ni analyses R = R' = éthyle, R'' = phényle) n'a pas été confirmée par la suite (CB — 1920 — 1942). Quelques isostères arséniés et antimoniés sont connus. Certains ont trouvé une application thérapeutique, par exemple la filaricide et l'anthiomaline.

Les méthodes de synthèse signalées dans la littérature et qui font appel :

— soit à un halogénure de sulfényle (2 ml.) et à l'ammoniac (3 ml.) ou à une amine (3 ml.),

— soit à un sulfénamide primaire que l'on traite à ébullition par l'acide acétique ou un acide minéral, dilués :



sont insuffisantes, elles ne permettent que l'obtention de composés symétriques. De plus, par la deuxième méthode, on ne peut préparer de dérivés N-arylés, les sulfénamides primaires correspondants étant hydrolysés par l'acide acétique ou les acides minéraux dilués à l'ébullition.

Il faut toutefois remarquer que, quel que soit le degré de symétrie recherché, la préparation de sulfénamides secondaires doit obligatoirement passer par le stade intermédiaire — S — NH — (ce dérivé sera ou non isolé).

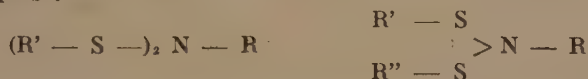
RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

J'ai cherché :

1° à préparer des sulfénamides secondaires symétriquement substitués par des radicaux aliphatiques,

2° à obtenir des sulfénamides secondaires symétriques renfermant des substituants supposés à priori intéressants en physiologie (noyau phényl avec en para un groupement méthoxylé, aminé, acétylaminé, chloré),

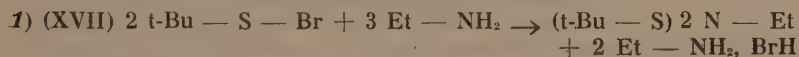
3° à synthétiser des sulfénamides secondaires dissymétriques et symétriques :



à partir de l'un ou l'autre des deux sulfénamides primaires intermédiaires : R' — S — NH — R, R'' — S — NH — R.

1) *Synthèse de sulfénamides secondaires symétriquement substitués par des radicaux aliphatiques.*

a) *A partir du bromure de tertiobutyl-sulfényle.*

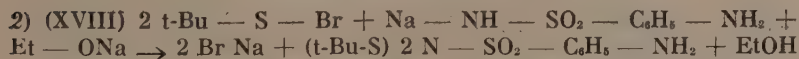


On verse goutte à goutte dans une solution étherée de 0,033 ml. de bromure de t-butyl-sulfényle une solution alcoolique de 0,090 ml. d'éthylamine. Après séparation du précipité (bromhydrate), on lave le filtrat avec de l'acide sulfurique dilué, puis avec de l'eau. On sèche et concentre. L'huile résiduaire est distillée.

E 50 · 60° · 1,5 g. Dosage N % 10,45

E 30 110-116° 6,5 g. Dosage N % 6,40

N % calculés : sulfénamide primaire 10,52
sulfénamide secondaire 6,30



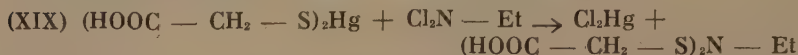
Après avoir agité une suspension de 0,19 ml. de p-amino-phényl-sulfamide dans une solution alcoolique de 0,38 at. de sodium, avec une solution étherée de 0,022 ml. de bromure de t-butyl sulfényle, pendant une demi-heure, je n'ai pu séparer, dans le précipité formé, d'une part que du bromure de sodium et d'autre part du p-amino-phényl-sulfamide. Après évaporation de l'éther, il ne reste que du di-t-butyl-disulfure.

3) De même, avec le bromure de t-butyl-sulfényle (0,02 ml.) et

le 3-amino-propanol anhydre (0,017), dans le tétrachlorure de carbone, il y a formation exclusive de di-t-butyl-disulfure.

b) *A partir de l'acide thioglycolique et de ses dérivés.*

1) J'ai envisagé le schéma réactionnel suivant :



L'addition goutte à goutte de 0,2 ml. de N-dichloro-éthylamine (102), à une suspension froide de 0,2 ml. du mercaptide de mercure de l'acide thioglycolique (63) dans de l'éther anhydre, provoque la formation d'un précipité blanc (chlorure mercurique). Du solvant, on isole le dithioglycolyl-disulfure F 108° (14).

2) J'ai envisagé le schéma réactionnel suivant :



Dans l'éther anhydre refroidi, dichloramine et acide thioglycolique, donnent une vive réaction avec formation de di-thioglycolyl-disulfure.

3) Le bromure de sulfényle de l'acide thioglycolique n'était pas connu. J'ai essayé de le préparer en solution étherée, selon la méthode classique d'obtention des halogénures de sulfényle (0,1 ml. de brome, 0,05 ml. de mercaptide de mercure). En ajoutant 0,17 ml. d'éthylamine à la solution étherée, je n'ai isolé que le bromhydrate d'éthylamine, et le dithioglycolyl-disulfure.

2) *Synthèse de sulfénamides secondaires substitués par des groupements aryles.*

a) *A partir du chlorure de 4-chloro-thio-phényl-sulfényle (33).* — Avec ce dernier (0,04 ml.) et l'ammoniac en solution étherée (1,3 g.), il y a formation de 4-4'-dichloro-diphényl-disulfure.

— La 4-chloro-aniline (0,03 ml.) et le chlorure de sulfényle précédent (0,02 ml.) aboutissent au 4-4'-dichloro-diphényl-disulfure.

— Avec la 4-oxy-aniline, la 4-méthoxy-aniline, l'acide 4-amino-benzoïque, l'isopropylamine, il y a formation du même disulfure.

b) *A partir du 4-méthoxy-thiophénol ou de ses dérivés.* — Du mélange de 0,02 ml. de 4-méthoxy-thiophénate de sodium avec 0,01 ml. de N-dichloramine, on ne peut isoler que le 4-4'-diméthoxy-diphényl-disulfure.

— Le 4-méthoxy-phényl-sulfényl-bromure préparé à partir du 4-4'-diméthoxy-diphényl-disulfure (0,01 ml.) et du brome (0,01 ml.), réagit vivement avec une solution d'éther ammoniacal. L'évaporation du solvant conduit à un mélange de 4-méthoxy-thiophénol et de 4-4'-diméthoxy-diphényl-disulfure.

c) *A partir du 4-4'-diamino-diphényl-disulfure.* — Celui-ci (0,18 ml.), chauffé en tube six heures avec 0,22 ml. d'hypochlorite

de sodium, 27 cm³ de pyridine et 0,18 ml. d'éthylamine, est retrouvé inchangé à la fin de la réaction.

d) *A partir des dérivés du 4-acétylamino-thiophénol.* — Le thiophénate de sodium (0,01 ml.) et la N-dichloro-éthylamine (102) réagissent vivement dans l'alcool éthylique. Après séparation du chlorure de sodium, on isole du solvant le 4-4'-diacétylamino-diphényl-disulfure (F. 180°). Rendement par rapport au thiophénate : 95 %.

— Le 4-4'-diamino-diphényl-disulfure (0,18 ml.) chauffé en tube six heures à 60°, avec une solution aqueuse de 0,22 ml. d'hyPOCHLORITE de sodium, 27 cm³ de pyridine et 0,18 ml. d'éthylamine, est retrouvé inchangé. Le sulfénamide ne s'est pas formé.

3) *Synthèse de sulfénamides secondaires dissymétriques et symétriques à partir de sulfénamides primaires.*

Les sulfénamides primaires $R - S - NH_2$ et secondaires $(R - S)_2 NH$ sont connus, à l'exception de 2 représentants ($R =$ phényle et tolyle). Leur stabilité est également étroitement liée au S-substituant. Il en est de même des sulfénamides $R - S - NH - R'$ et $(R - S)_2 N - R'$. L'o-nitrothio-phénol m'a paru le point de départ le plus intéressant. Ses dérivés : disulfure (70), chlorure de sulfényle (67), sulfénamide primaire (10), sulfénamide primaire acétylé (109), sulfénamide secondaire (109), sont faciles à préparer stables, et bien cristallisés.

a) NO_2 (2) — $C_6H_4 - S - NH - S - C_6H_4 - Cl$ (4)

On mélange une solution de 0,01 mol. d'o-nitro-phényl-sulfénamide dans 10 cm³ de chloroforme anhydre avec 0,01 mol. de chlorure de p-chloro-phényl-sulfényle dissous dans 10 cm³ de chloroforme anhydre; puis chauffé légèrement pendant quelques minutes. Le léger précipité floconneux formé est séparé de la solution refroidie. Ce sont des traces de chlorure d'ammonium. Le chloroforme est évaporé. L'huile rouge formée est traitée par 2 cm³ d'éther de pétrole. On filtre, lave à l'éther de pétrole (20 cm³), on fait recristalliser en dissolvant dans le chloroforme et en précipitant par addition d'éther de pétrole, aiguilles jaunes F. 195°. Dosage : N % trouvé 8,06

N % calculé 7,92.

b) $[NO_2$ (2) $C_6H_4 - S -]_2 N - C_6H_4 - Cl$ (4).

On mélange dans 30 cm³ d'éther 0,01 mol. de chlorure de 2-nitro-phényl-sulfényle avec 0,01 mol. de $S - (4-chloro-phényl) S' - (2-nitro-phényl)$ sulfénamide secondaire. On agite une heure, puis neutralise par du carbonate de sodium sec. On sèche la solution sur sulfate de sodium anhydre, puis concentre sous vide. Les cristaux jaunes obtenus, sont recristallisés dans l'alcool F. 190°. Dosage : N % trouvé 9,60
N % calculé 9,69

c) NO_2 (2) — $C_6H_4 - N - C_6H_4 - Cl$ (4)

Pr

On agite pendant une heure une solution chloroformique (10 cm³) de 0,01 mol. de chlorure de p-chloro-phényl-sulfényle (33), avec 10 cm³ d'une solution de 0,02 mol. de n-propylamine dans 10 cm³ de chloroforme. Les prismes brillants formés sont séparés par essorage F. 158°. C'est le chlorhydrate de l'amine, moyennement soluble dans le chloroforme.

Le filtrat est concentré sous vide à basse température, on obtient une huile incolore. Dosage : N % 6,85.

Calculé pour N-propyl p-chloro-phényl-sulfénamide N % 6,94.

Le sulfénamide secondaire dissymétrique a été préparé en faisant réagir 0,005 mol. du sulfénamide primaire précédent avec 0,0055 mol. de chlorure de p-chloro-phényl-sulfényle dans 15 cm³ de chloroforme anhydre. On chauffe à douce ébullition pendant quelques minutes en agitant. On ajoute 0,055 mol. de pyridine pure anhydre. Le trouble disparaît. On essore, lave le chloroforme trois fois avec 15 cm³ d'eau sèche sur sulfate de sodium sec et concentre sous vide. La résine obtenue est lavée à l'éther anhydre (50 cm³). Les cristaux jaunes formés sont dissous dans un peu de chloroforme bouillant, on filtre et précipite par l'éther de pétrole. Aiguilles jaunes F : 185°.

Dosage : N % trouvé 7,83.

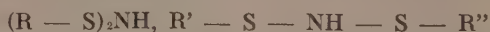
Calculé pour le sulfénamide cherché : C₁₀H₁₀N₂O₂Cl N % 7,92.

CONCLUSIONS

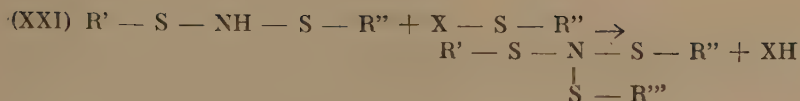
J'ai pu préparer un sulfénamide secondaire symétriquement substitué sur les atomes de soufre par des radicaux aliphatiques. Par contre, je n'ai pu obtenir de sulfénamides secondaires symétriquement substitués par des radicaux aryliques porteurs de groupements électropositifs tels que amino, acétylamino, méthoxy, chloro. Seuls, les disulfures correspondants se forment. D'autre part j'ai isolé quelques sulfénamides secondaires dissymétriquement substitués par des radicaux aryliques, l'un de ces deux groupements portant un radical nitré.

C) GROUPEMENT (— S —)₂N : SULFENAMIDES TERTIAIRES

Récemment un brevet de l'U. S. Rubber C^o signalait le premier sulfénamide tertiaire (97). En faisant varier la nature des substituants des atomes de soufre, on peut prévoir des composés symétriques et dissymétriques. L'emploi de différentes matières pourra être envisagé pour leur synthèse, mais on passera toujours par l'intermédiaire de l'un des sulfénamides secondaires correspondants (symétrique ou dissymétrique).



Le nombre des méthodes de préparation est restreint, l'hydrogène lié à l'atome d'azote étant peu réactif. Je n'envisagerai que l'action des halogénures de sulfényle :



RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Dans un premier temps, j'ai cherché à obtenir des sulfénamides tertiaires symétriques par réaction :

- d'un halogénure de sulfényle sur un sulfénamide secondaire symétrique, selon le schéma XXI,
- d'un halogénure de sulfényle sur l'ammoniaque,
- d'un sel métallique de thiophénol sur la trichloramine (XXII) $\text{NCl}_3 + 3 \text{ Me} - \text{S} - \text{R} \rightarrow 3 \text{ ClMe} + (\text{R} - \text{S})_3\text{N}$.

Dans un deuxième temps, j'ai envisagé la synthèse de sulfénamides tertiaires dissymétriques, à partir de sulfénamides secondaires dissymétriques :

a) Essai d'obtention de sulfénamides tertiaires symétriques.

1) Selon le schéma XXI. On agite 0,01 mol. d'o-nitro-phényl-sulfénamide secondaire (109) avec 0,01 mol. de chlorure d'o-nitrophénylsulfényle (67) dans 25 cm³ de chloroforme anhydre, à douce ébullition pendant deux heures. On sépare le précipité (F. 217° = sulfénamide récupéré), puis concentre la solution. On recristallise dans l'alcool (F. 71°, 2-2'-dinitro-diphényl-disulfure).

2) En agitant 0,01 mol. d'o-nitrophényl-sulfényl-chlorure dissous dans 25 cm³ d'éther avec 30 cm³ d'une solution aqueuse de 2 cm³ d'ammoniaque concentrée (0,015 mol.) pendant une heure trente, à la température ordinaire, j'ai pu séparer :

— d'une part, le sulfénamide secondaire symétrique, en recristallisant le précipité floconneux dans l'acide acétique dilué (F. 218° déc.);

— d'autre part, l'o-nitro-phényl-sulfénamide (F. 124°) de la couche éthérée.

3) Selon le schéma XXII (p. 51). On agite violemment en refroidissant une solution aqueuse filtrée de p-chloro-thiophénate de sodium (84) (0,05 ml.), avec une solution de trichloramine (65) dans le tétrachlorure de carbone. Après décantation, lavage du solvant à l'eau, séchage et concentration sous vide, on isole le p-p'-dichloro-diphényl-disulfure (F. 70°. Rendement 95 %).

b) Essai d'obtention de sulfénamides tertiaires dissymétriques.

— En agitant une solution chloroformique de 0,01 ml. d'o-nitrophényl-sulfénamide secondaire symétrique avec une solution chloroformique de 0,01 ml. de chlorure de p-chloro-phényl-sulfényle à 60° pendant deux heures, la suspension devient rouge sang. On ne peut isoler :

— d'une part, que le sulfénamide secondaire de départ (F. 217°),

— d'autre part, que le p-p'-dichloro-diphényl-disulfure (F. 71°) par évaporation du solvant.

CONCLUSION

Je n'ai pu obtenir de sulfénamides tertiaires :

— ni en utilisant la méthode mentionnée dans le brevet américain (avec un chlorure de sulfényle particulièrement stable),

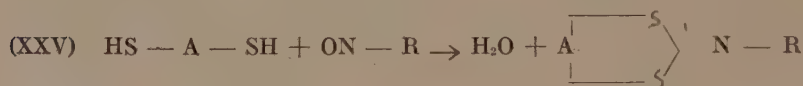
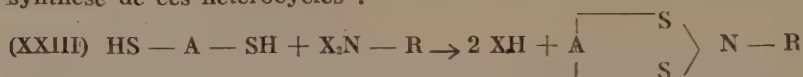
— ni en utilisant deux autres méthodes qui paraissaient rationnelles (chlorure de sulfényle et sulfénamide secondaire; thiophénate métallique et dichloramine).

II. — COMPOSES RENFERMANT LE GROUPEMENT

— S — N — S — INTRANUCLEAIRE

Si les hétérocycles des types $\begin{matrix} \text{A} & \begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix} \end{matrix} \rangle$ As — R et $\begin{matrix} \text{A} & \begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix} \end{matrix} \rangle$ Sb — R sont connus et utilisés, il n'en est pas de même des isostères sulfurés (19 — 18 — 103 — 89).

L'emploi des dithiols ou de leurs sels comme matières premières permet de prévoir trois réactions théoriques quant à la synthèse de ces hétérocycles :



RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

1) Réactions entre N-dichlor-dérivés et dithiols (schéma XVIII).

a) La réaction entre une solution de NHCl_2 (0,01 ml.) et une solution étherée de 0,01 ml. de 1-2-dithio-éthane (58) ou de 0,01 ml. de 1-3-dithiopropane (58), est très vive. Les dithiols sont oxydés quantitativement en :



b) La réaction entre 0,01 ml. de N-dichloro-éthyl-amine (102) et 0,019 ml. de 1-3-dithiopropane, dans l'éther anhydre est très vive. J'ai obtenu uniquement le tétrasulfure $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{S}_4$ F. 70° (35).

c) Le N-dichloro-carbamate d'éthyle (0,02 ml.) oxyde de même le 1-3-dithiopropane (0,02 ml.) en tétrasulfure $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{S}_4$.

d) Avec la dichloramine T (0,01 ml.) et les : 1-2-dithio-éthane,

1-3-dithiopropane, 1-3-dithiopropanol — 2 (85), on obtient uniquement le p-toluène sulfamide d'une part et les tétrasulfures correspondants :

$C_6H_5S_4$ F. 150° (23) $C_6H_{12}S_4$ F. 70° (35)

$C_6H_{12}O_2S_4$ résine blanche dosage : S % trouvé 52,00

S % calculé 52,46

2) Réactions entre dichloramines et sels métalliques de dithiols aliphatiques (schéma réactionnel XXIV).

La dichloramine T (0,01 ml.) peut réagir avec des suspensions étherées de 0,01 ml. des mercaptides de plomb des : 1-2-dithioéthane, 1-3-dithiopropane, ou du dithiol suivant : $HS - CH_2 - O - CH_2 - SH$ (préparé en faisant agir $SHNa$ et $Cl - CH_2 - O - CH_2 - Cl$ (2), puis en traitant par l'acétate de plomb), mais on n'obtient jamais que les tétrasulfures correspondants et le p-toluène-sulfamide.

3) Réactions entre nitrosobenzène et dithiols.

Avec le nitrosobenzène (24) et le 1-3-dithiopropane, je n'ai pu obtenir que le tétrasulfure $C_6H_{12}S_4$.

CONCLUSIONS

Bien que j'ai utilisé des dithiols peu oxydables (1-3.dithiopropane) ou très oxydables (1-2.dithioéthane) (4), je n'ai pu obtenir dans leur réaction avec des N-di-chlorodérivés et le nitrosobenzène les hétérocycles prévus dans les schémas réactionnels. Il y a toujours oxydation des dithiols en tétrasulfures.

III. — REMARQUES

J'ai pu, au cours de cette étude des fonctions (soufre-azote) et (soufre-azote-soufre), noter la grande influence des substituants sur la stabilité des composés qui les renferment.

1) La stabilité est d'autant plus grande que ces radicaux sont plus fortement électronégatifs. L'influence du S-substituant paraissant plus importante que celle du N-substituant. En effet :

a) La littérature ne mentionne aucun dérivé de la forme $H_2N - SH$, $RR'N - SH$, alors qu'un petit nombre de composés du type $H_2N - S - R''$ (R'' étant un radical arylique ou hétérocyclique plus ou moins électronégatif) et un grand nombre de dérivés des types $R - NH - S - R''$, $RR' - N - S - R''$ ($RR' R''$ étant des radicaux aliphatiques ou aryliques) ont été décrits;

b) Les sulfénamides secondaires semblent plus stables; les S-substituants peuvent être aliphatiques ou aryliques, le N-substituant étant un hydrogène ou un radical aliphatique ou arylique. En général, on connaît toujours le sulfénamide primaire corres-

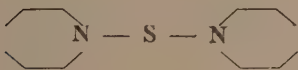
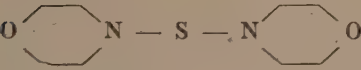
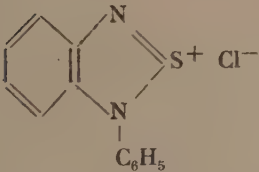
pendant au sulfénamide secondaire symétrique (remplacement de l'hydrogène de l'azote par un radical sulfényle).

2) L'absence de données thermodynamiques ne m'a pas permis de comparer les réactions qui aboutissent aux liaisons — S — S — et — S — N; mais les résultats négatifs obtenus, d'une part en essayant de préparer des sulfénamides primaires à partir de certains types de thiols et d'amines ou de leurs dérivés, et d'autre part en tentant de faire réagir les dithiols et les halogénoamines font penser que, selon la nature des S- et des N-substituants, la formation des disulfures est thermodynamiquement plus aisée que celle du sulfénamide.

CHAPITRE III

Etude pharmacologique

LISTE DES COMPOSÉS ÉTUDIÉS

— Benzo-thiodiazol-2-1-3	2.611 C T
— Benzo-sélénodiazol-2-1-3	2.612 C T
— Benz-oxydiazol 2-1-3	2.610 C T
— $\left[\text{AsO}_3\text{H}_2(5) \text{ OH}(2) \text{ C}_6\text{H}_5 - \underset{\text{COCH}_3}{\text{N}} - \right]_2 \text{S}$	2.699 C T
	2.715 C T
	2.716 C T
	2.710 C T
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{S} - \text{NH} - \text{S} - \text{C}_6\text{H}_5$	2.676 C T

I. — GROUPE (AZOTE-SOUFRE-AZOTE)

1. ETUDES TOXICOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

a) *Fonction* = $\text{N} - \text{S} - \text{N} =$

Les doses toxiques observées chez la souris et le lapin montrent que le 2.612 C T est bien plus toxique que ses isostères soufré et oxygéné (2.611 et 2.610 C T).

Dose max. tolérée par la souris (voie buccale) en g./kg. : 2.610 0,1; 2.611 0,1; 2.612 0,025.

L'examen nécropsique est révélateur : négatif, ou presque, chez les animaux intoxiqués par le 2.610 et le 2.611 C T, il révèle après emploi du 2.612 une congestion intense dans tout le tractus digestif; le foie, la rate et les reins offrent un aspect pétéchiâle, et même nettement ecchymotique. Les veines du domaine splanchnique, la veine cave inférieure, l'oreillette droite, sont largement dilatées et surtout les poumons présentent des zones hémorragiques, œdémateuses et atelocystées. Il n'est pas rare de trouver une suffusion sanguinolente dans les cavités pleurales. Ce sont là les symptômes observés chez les rats et les lapins par Franke (27), Jones (45), Rosenfeld (80), Smith (86) et Taboury (91) à la suite de l'ingestion de produits organiques divers renfermant du sélénium et plus simplement du sélénite et du sélénate.

En comparant quantitativement la toxicité du piasélénol à celle de différents composés séléniés, on constate que l'introduction du sélénium dans une molécule organique en diminue la toxicité, mais que dans le cas envisagé, cet abaissement est relativement faible (62 — 28 — 45).

Ces faits tendent à montrer que la liaison = N — Se — N = n'imprime au sélénium aucune activité particulière. Elle est au contraire suffisamment sensible (aux réducteurs en particulier) pour libérer dans l'organisme le sélénium qui jouera un rôle intoxicant. L'adjonction d'une fonction OH sur le noyau benzénique rend le piasélénol 20 fois moins toxique.

— Les trois isostères montrent des propriétés physiologiques assez semblables :

C'est sur le chien chloralosé que ces propriétés sont le plus nettement mises en évidence; l'administration de 5 — 10 et 30 mg. de produit déclenche, outre de l'hypotension, une bradycardie assez accentuée et surtout une accentuation des effets dits muscariniques de l'acétylcholine (hypotension et bradycardie) : cette sensibilisation se manifeste par une diminution de la dose seuil d'acétylcholine capable de produire un block auriculoventriculaire et pour les doses supérieures d'acétylcholine, par une prolongation de la bradycardie et de l'hypotension. Les trois dérivés diffèrent très peu l'un de l'autre : tout au plus peut-on penser que le piasélénol est un peu plus actif que le piazthiol lui-même, et plus sensibilisant que le benzofurazane. Il s'agit là de manifestations voisines de celles que provoquent l'ésérine et d'autres dérivés anticholestériques. Quantitativement, elles sont assez médiocres.

b) *Fonction* $> N - S - N <$.

Le 2.699 C T a montré une légère action trypanocide et spirochéticide.

Doses max. tolérées sur souris (voie buccale) :

2.699 C T	0,5	
190 F	2,0	(stovarsol)

2. ETUDE BACTÉRIOSTATIQUE

a) Fonction = N — S — N =

Sur les bactéries, les trois isostères n'accusent plus la différence considérable d'action constatée sur la souris. Le piasélénol est au contraire moins actif.

Trop d'inconnus sont en cause pour que l'on puisse songer à interpréter cette opposition entre cellules animales et microbiennes. La faible activité du sélénium sur les organismes unicellulaires avait d'ailleurs déjà été mentionnée.

b) Fonction > N — S — N <.

DMT 2.716 : 0,75 g./kg. souris. *In vitro*, les 2.715 et 2.716 C T n'ont pas d'action bien sensible sur Coli, Friedlander, para B, staphylocoque. Sur streptocoque, ils sont actifs : *in vitro*, respectivement, à raison de 50 mg. %, 1 mg. %.

— *In vivo*, le 2.716 C T a une légère activité.

c) Fonction > N — S — N =

Le 2.710 par contre s'est montré plus intéressant.

Dose max. tolérée sur souris en gr./kg. = 0,10.

Essais *in vivo* :

Streptocoque hémolytique Dignonnet 7. Sur bouillon ascite 18 h.; dilution tyrode 10⁻⁵ 0,5 cm³ par voie intrapéritonéale.

		Souris survivantes, en jours									
Jours		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Témoin		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.710 0 mg. :	voie buccale	7	3	3	3	2	2	2	1	1	1
2.710 1 mg. :	pendant										
	2 jours	5	1	1	1	1	0				

Le chlorure de N-phényl-benzo-séléno-diazolinium-2-1-3 (isostère sélénié), qui avait été étudié au Laboratoire du Professeur Fourneau en 1924, n'avait montré aucune activité.

II. — GROUPE (SOUFRE-AZOTE-SOUFRE)

L'étude pharmacologique de ces dérivés est difficile à poursuivre. En effet, les sulfénamides secondaires aliphatiques ont une odeur nauséabonde et ne sont pas très stables.

Le sulfénamide arylique de base Ph — S — NH — Ph (2.676 C T), peu toxique (seuil de toxicité supérieur à 2 g. 5 par kg. d'animal) n'a aucune action sur le coli ou le staphylocoque.

Aucun dérivé arylique substitué par des groupements présentant en règle générale un intérêt physiologique n'a pu être obtenu. Les autres dérivés sont très peu solubles, de même d'ailleurs que les sulfénamides secondaires dissymétriques.

III. — CONCLUSIONS

1) Cette étude n'a pas décelé parmi les têtes de série envisagées, de composés ayant un intérêt thérapeutique particulièrement marqué.

Le noyau thiodiazoline-2-1-3 a montré une certaine activité en bactériologie, de même que la fonction sulfoxyamide.

2) Dans le cas du piasélénol, deux faits méritent d'être signalés :

a) D'une façon générale, nous confirmons les données de Franke, Van Potter, selon lesquelles le sélénium est relativement plus toxique pour les cellules animales que pour les organismes microbiens. Le sélénium est donc doué de propriétés indésirables dans le domaine bactériologique et parasitologique.

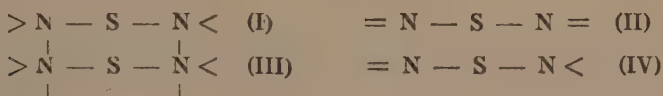
b) D'autre part, l'action nécrosante du sélénium sur la cellule animale aurait déjà conduit certains auteurs à envisager son application à la thérapeutique des tumeurs cancéreuses (45 Jones). Toutefois, les essais furent rapidement abandonnés : les tumeurs étaient effectivement sensibles au poison, mais celui-ci provoquait la nécrose hémorragique rapide. En vue d'une même application, l'I. G. avait pris un brevet protégeant différents dérivés du piasélénol plus ou moins solubles dans l'eau.

Conclusions

J'ai cherché dans ce travail à préparer et à étudier les propriétés des homologues de base de chacune des séries de composés renfermant les groupes (azote-soufre-azote) et (soufre-azote-soufre).

GROUPE (AZOTE-SOUFRE-AZOTE)

Suivant la valence des atomes d'azote, suivant la façon dont cet élément se trouve lié au reste de la molécule, le groupement fonctionnel des corps de la première série peut avoir l'une des structures I — II — III — 'V.



Quelques corps acycliques possédant le groupement fonctionnel (I) avaient déjà été signalés. J'ai pu, par deux nouvelles méthodes de synthèse, préparer un certain nombre de dérivés appartenant à cette série, en partant soit d'halogéno-amines et de sulfure métallique, soit d'amines et de sulfure de thiocyanogène, les substituants des deux atomes d'azote étant des hétérocycles ou des radicaux aliphatiques ou aryliques. La présence d'un radical acyle sur l'atome d'azote a empêché la synthèse des thioamines correspondantes, sauf dans le cas de l'acide 4-oxy 3-acétylamino-phénylarsinique, dont la thioamine a été préparée.

En série hétérocyclique, j'ai pu synthétiser des composés renfermant le noyau thiodiazolidine-2-1-3 non encore connu :



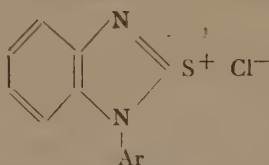
Aucun composé possédant le groupement fonctionnel $> \text{C} = \text{N} - \text{S} - \text{N} = \text{C} <$ acyclique n'était signalé. Les tentatives de préparation entreprises dans cette série, ne m'ont pas permis d'obtenir, à partir d'halogéno-imides et sulfure métallique, ou d'oximes et acide sulfhydrique, de tels dérivés.

Quelques composés hétérocycliques renfermant ce groupement intranucléaire avaient été signalés. Parmi ceux-ci, le benzo-thiodiazol-2-1-3 constitue avec ses isostères sélénien et oxygéné un cas inté-

ressant de mésomérie. La spectrographie X que M. Luzzati a bien voulu étudier a permis de montrer que le noyau benzénique accolé au noyau thiodiazol et sélénodiazol était quinonoïde, alors qu'il était benzénoïde chez l'isostère oxygéné. J'ai essayé d'interpréter leur structure. Dans cette série, quelques dérivés de substitution sur le noyau benzénique ont été synthétisés.

La littérature ne signalait aucun corps renfermant le groupement fonctionnel $>N-S-N<$. Je n'ai pu moi-même les obtenir à partir d'halogénures d'ammonium quaternaires aliphatiques et de sulfure de sodium.

L'existence de groupements fonctionnels (azote-soufre-azote) dissymétriques n'avait pas été signalée. Un nouveau type d'hétérocycle a été obtenu



dans lequel le N-substituant est un radical aryle. L'interprétation de sa structure est délicate. On pourrait avoir un véritable sel de sulfinium.

Les noyaux thiodiazolidine-2-1-3 et thiodiazoline-2-1-3 (ci-dessus) nouvellement préparés, forment ainsi avec le noyau thiodiazol-2-1-3 une série complète d'hétérocycles aux divers degrés d'hydrogénation.

GROUPE (SOUFRE-AZOTE-SOUFRE)

Les recherches poursuivies dans ce groupe :

1) m'ont permis :

a) de mettre au point une nouvelle méthode de préparation des sulfénamides primaires à partir des thiocynoamines et des thiols ou des thiolates métalliques;

b) de préparer des types de sulfénamides secondaires encore inconnus (symétriquement substitués par des radicaux aliphatiques, dissymétriquement substitués, N-substitués par un radical aryle);

c) de montrer que la stabilité, et par là même, la possibilité d'obtention des sulfénamides secondaires substitués sur les atomes de soufre par des radicaux aryles étaient étroitement liées aux radicaux fixés sur ces noyaux aryles;

2) ne m'ont pas permis :

a) de préparer des sulfénamides tertiaires,

b) des hétérocycles renfermant le groupe (soufre-azote-soufre) intranucléaire, à partir des dithiols et des dichloramines ou du nitrosobenzène.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Le noyau thiodiazoline-2-1-3 présente un certain intérêt en bactériologie. L'homologue de base (2.710 C T) a une activité suffisamment intéressante *in vivo* sur les streptocoques pour qu'une étude systématique soit entreprise dans cette série.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUWERS FRESE. — Ber., 59, 553 (1926).
2. BACKES. — Bull. Soc. Chim. France, 9 (5), 60 (1942).
3. BAYER. — Ann., 278, 102 (1894).
4. BARRON. — Bioch-Journal, 41, 42 (1947).
5. BATTÉGAY-VECHOT. — Bull. Soc. Chim. France, 37 (4), 1271 (1925).
6. BECKMANN. — Ann., 365, 202 (1909).
7. BECKMANN. — Ber., 22, 432 (1889).
8. BEHREND. — Ann., 318-373 (1901).
9. BERTI. — Arquiv. Biol., 28, 147 (1944).
10. BILLMAN. — J. Am. Chem. Soc., 61, 2340 (1939).
11. BINZ. — Ber., 53, 2017 (1920).
12. BISTRZYCKI. — Ber., 23, 1878 (1890).
13. BLAKE. — J. Am. Chem. Soc., 65, 1267 (1943).
14. BLANSKMA. — Rec. Trav. Chim., 20, 136 (1937).
15. BOUGAULT-CHABRIER. — Compt. Rend., 213, 310 (1941).
16. Carbide and Carbon Ch. C. — U. S. P., 2384.002 (4 september 1945).
17. Chem. Fabr SHERING — D. R. P., 70.055.
18. CLARK. — J. Chem. Soc., 1826 (1932).
19. COHEN KING. — J. Chem. Soc., 3056 (1931).
20. DINES CHANDRA SEN. — J. Indian Chem. Soc., 537 (1938).
21. EMDE. — Ar. Pharm., 247-353 (1909).
22. EMERSON. — J. Am. Chem. Soc., 61, 3145 (1939).
23. FASBENDER. — Ber., 21, 1471 (1888).
24. FISCHER. — Abteilung zur Darstellung Org. Chem., 513 (1946).
25. FRANK. — J. Am. Chem. Soc., 69, 583 (1947).
26. FRANKE SMITH. — J. Am. Chem. Soc., 68, 2103 (1946).
27. FRANKE. — J. nutrition, 8, 597 (1934).
28. FRANKE MOXON. — J. Pharmacol. Exptl. Ther., 58, 454 (1936).
29. FRANKE VAN POTTER. — J. nutrition, 8, 615 (1934), 10, 213.223 (1935).
30. FRISON. — J. Org. Chem., 11, 513 (1946).
31. GABEL. — J. Applied. Chem. U. S. S. R., 12, 1481 (1939).
32. GABRIEL. — Ber., 20, 2229 (1887).
33. GEBAUER-FULNEG. — J. Am. Chem. Soc., 49, 2270 (1927).
34. GOTTLIEB. — Ann., 85, 27 (1853).
35. HAGELBERG. — Ber., 23, 1086 (1890).
36. HALL SPRINKLE. — J. Am. Chem. Soc., 54, 3469 (1932).
37. HAMMICK. — J. Chem. Soc., 3308 (1937).
38. HAUSER. — J. Am. Chem. Soc., 52, 2050 (1930).

39. HAUSER. — J. Am. Chem. Soc., 54, 2476 (1932).
40. HINSBERG. — Ber., 22, 862 (1889); 22, 2895 (1889). D. R. P. 49.191 (8 février 1889).
41. HINSBERG. — Ber., 23, 1393 (1890).
42. HINSBERG. — Ber., 25, 501 (1892).
43. HINSBERG. — Ber., 39, 2428 (1906).
44. HOFMANN. — Ber., 21, 2334 (1888).
45. JONES. — Bioch. Journal, 4, 405 (1909).
46. KEHRMANN. — Ber., 46, 341 (1913).
47. KOESSLER HANKE. — J. Am. Chem. Soc., 40, 1716 (1918).
48. KNORR SCHMIDT. — Ber., 31, 1073 (1898).
49. LAMPRICHT. — Ann., 144, 313 (1867).
50. LECHER. — Ber., 54, 632 (1921).
51. LECHER. — Ber., 55, 1481 (1922).
52. LECHER. — Ber., 57, 755 (1924).
53. LECHER. — Ber., 58, 409 (1925).
54. LENGFELD STIEGLITZ. — Ber., 28, 575 (1895).
55. LUZZATI. — Comp. Rend., 226, 738 (1948); 227, 210 (1948).
56. LUZZATI. — Thèse Science Paris (1949).
57. MARCKER. — Ann., 136, 76 (1865); 136, 89 (1865).
58. MATHIAS. — Bols. faculdade filosofia Cienc. letras Univ. São Paulo 14 Quimie, I, 75, 140 (1942).
59. MICHAELIS. — Ann., 274, 262 (1893).
60. MICHAELIS. — Ber., 28, 1012 (1895).
61. MICHAELIS. — Ber., 28, 2204 (1895).
62. MOXON ANDERSON. — J. Pharmacol. Exptl. Ther., 63, 357 (1938).
63. MYRS. — J. Labo. Clin. Med., 6, 359 (1921).
64. National Anilin Co. — U. S. P., 1482, 414 (26 Janvier 1942).
65. NOYES. — Inorganic Syntheses, 65 (1939).
66. Organic Reactions, 111, 255.
67. Organic Synthèses, 15, 45 (1935).
68. Organic Synthèses, 8 (1928).
69. Organic Synthèses, 21, 20 (1941).
70. Organic Synthèses, Coll. vol. 1, 215.
71. PAINTER FRANKE. — J. Biol. Chem., 111, 643 (1935).
72. PETERS. — Ber., 40, 1479 (1907).
73. PEYRON. — Compt. Rend., 222, 740 (1946).
74. PEYRON. — Bull. Soc. Chim. France, 482 (1948).
75. PEYRON. — Bull. Soc. Chim. France, 502 (1948).
76. PEYRON. — Bull. Soc. Chim. France, pli cacheté, 954 (13 décembre 1946), (25 février 1949).
77. PEYRON-LAPLAINE. — Compt. Rend., 227, 132 (1948).
78. RHEINBOLDT. — Ber., 72, 657 (1939).
79. RHEINBOLDT. — Ber., 72, 668 (1939).
80. ROSENFELD BEATH. — J. Nutrition, 30-443 (1945).
81. ROSNATI. — Gazz., 75, 225 (1945).
82. RUTTINCK. — Rec. Trav. Chim., 65, 765 (1946).
83. SCHENCK. — Ann., 290, 171 (1896).

84. SCHWARZENBACH. — *Helv. Chim. Acta*, 17, 1176 (1934).
85. SJOBERG. — *Ber.*, 75, 3 (1942).
86. SMITH STOHLMAN. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 60.449 (1937).
87. SNYDER. — *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 668 (1939).
88. SODERBACK. — *Ann.*, 419, 217 (1919).
89. STOCKEN. — *Bioch. Journal*, 40, 529 (1946).
90. SUTTON. — *Confer. Paris Cent. Chim. Theor. France* (avril 1948).
91. TABOURY. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 27, 157 (1945).
92. TAPPI. — *Gazz.*, 71, 111 (1941).
93. TAUBER. — *Ber.*, 24, 198 (1891).
94. THEILACKER. — *Ann.*, 539, 103 (1939).
95. ULLMANN. — *Ber.*, 36, 4027 (1903).
96. ULLMANN. — *Ann.*, 332, 93 (1904).
97. US. RUBBER C°. — *U. S. P.*, 2.321, 305 (6) (8 juin 1943)
98. VAN POTTER. — *Bioch. Journal*, 30, 189 (1936).
99. VERNON. — *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2035 (1948).
100. WALLACH. — *Ann.* 184, 51 (1877).
101. WAGNER. — *Z. Kr.* 43, 189 ().
102. WURTZ. — *Ann.*, 76, 327 (1850).
103. YOUNG. — *Science*, 103, 439 (1946).
104. ZIEGLER. — *Ann.*, 551, 109 (1942).
105. ZINCKE SCHWARZ. — *Ann.*, 307, 40 (1899).
106. ZINCKE. — *Ber.*, 42, 3367 (1909).
107. ZINCKE. — *Ber.*, 44, 769 (1911).
108. ZINCKE. — *Ber.*, 51, 751 (1918).
109. ZINCKE. — *Ann.*, 391, 55 (1912).
110. ZINCKE. — *Ann.*, 400, 1 (1913).
111. ZINCKE. — *Ann.*, 416, 86 (1918).

III. Composés de formules générales $R_4N - S - NR_4$



IV. Composés renfermant un groupement $N - S - N$ dissymétrique 34

CHAPITRE II

COMPOSES RENFERMANT LE GROUPE
(SOUFRE-AZOTE-SOUFRE). — BUTS

I. Composés de formule générale $R - S - \underset{\text{R}'}{\text{N}} - S - R$ 39

A) Sulfénamides primaires 39

B) Sulfénamides secondaires 46

a) Symétriquement substitués par des radicaux aliphatiques 47

b) Substitués par des radicaux aryles 48

c) Dissymétriques ou symétriques à partir de sulfénamides primaires 49

C) Sulfénamides tertiaires 50

1) Symétriques 51

2) Dissymétriques 51

1. Composés renfermant le groupement $S - N - S$ intranucléaire 52

Résultats expérimentaux 52

1) A partir des dithiols 52

2) A partir des mercaptides 53

III. Conclusions 53

CHAPITRE III

ETUDE PHARMACOLOGIQUE 55

CONCLUSIONS 59

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

**L'acide para-amino benzoïque
en bactériologie**

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 31 Mai 1949

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

A. CHATELET

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH

